FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice WAGNER
Né le 10 décembre 1947 à PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

REFLEXIONS
A PROPOS DE DEUX CAS D'AMENORRHEE PRIMAIRE
CHEZ DEUX SOEURS

Président : Monsieur P. MORIN Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES
40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-LOUIS LARIBOISIERE
UNIVERSITE PARIS VII

ANNEE
1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Maurice WAGNER
Né le 10 décembre 1947 à PARIS

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

REFLEXIONS
A PROPOS DE DEUX CAS D'AMENORRHEE PRIMAIRE
CHEZ DEUX SOEURS

Président : Monsieur P. MORIN Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE PARIS -LARIBOISIERE-SAINT-LOUIS

CORPS PROFESSORAL - Année 1974-1975

Doyens honoraires : Professeur J.BERNARD , Professeur J.J. BERNIER

Professeurs honoraires :M.AUBRY ,C.LAUNAY ,R.WORMS.

Doyen : Professeur Et . FOURNIER

PROFESSEURS

Dermatologie

G.DEGOS	Prof.deClinique desmaladies cutanées et syphilitiques.
F.DUPERRAT	Prof.de Dermatologie
J.CIVATTE	Prof.Agrégé
A.PUISSANT	Prof.Agrégé
S.BELAICH	Prof.Agrégé

Rhumatologie

S.DE SEZE	Prof.de Clinique Rhumatologique
A.RYCKWAERT	Prof.Agrégé
M.KAHN	Prof.Agrégé
A.DRYLL	Prof.Agrégé

Gastro-Entérologie

J.J.BERNIER	Prof.de Clinique Gastro-entérologique
J.P.FERRIER	Prof.Agrégé
J.C.RAMBAUD	Prof.Agrégé

Endocrinologie

J.CANIVET	Professeur
G.CATHELINEAU	Prof.Agrégé

Médecine

D;KUNTZ	Prof.Agrégé
J;ROUFFY	Prof.Agrégé

Chirurgie

J.PERROTIN	Prof.de Pathologie Chirurgicale
P.HAUTEFEUILLE	Prof.Agrégé

Orthopédie,Traumatologie, Chirurgie Plastique

P.BANZET	Prof.Agrégé
J.WITWOET	Prof.Agrégé

Neuro-Chirurgie

R.HOUDART	Professeur
J.COPHIGNON	Prof.Agrégé

Hématologie

J.BERNARD	Prof.de Clinique Des maladies du sang
J.DAUSSET	Prof.D'Immunologie-Hématologie
M.BOIRON	Professeur
M.SELIGMANN	Professeur
Y.NAJEAN	Prof. sans chaire
J.CAEN	Prof.Agrégé
J.COLOMBANI	Prof.Agrégé
C.JACQUILLAT	Prof.Agrégé
G.SCHAISON	Prof.Agrégé

Cardiologie

Y.BOUVRAIN	Prof . de Clinique Cardiologique
J.J.WELTI	Prof. sans chaire
H.SLAMA-CHALOUM	Prof.Agrégé
R.GOURGON	Prof.Agrégé
G.MOTTE	Prof.Agrégé

Thérapeutique

M.LAMOTTE	Prof.de Clinique Thérapeutique
J.M. SEGRESTA	Prof.Agrégé

Toxicologie

M.GAULTIER	Prof.de Clinique Toxicologique
P.GERVAIS	Prof.Agrégé

Médecine Légale

E.FOURNIER	Prof. de Médecine Légale et Toxicologiqu
M.L.EFTHYMIOU	Prof.Agrégé

Pathologie Expérimentale

F.P. MERKLEN	Prof. de Pathologie Expérimentale
F.COTTENOT	Prof. sans chaire

Parasitologie

M.LARIVIERE	Professeur

Neurologie

D.PEPIN Prof.sans chaire

Psychiatrie adulte

A.GORCEIX Prof.Agrégé

Psychiatrie infantile

M.DUGAS Prof .Agrégé

Pédiatrie

M.LESTRADET Prof.sans chaire

D.LABRUNE Prof.Agrégé

Gynécologie Obstétrique

P.MORIN Professeur

P.ENGELMANN Prof.Agrégé

Urologie

C.CHATELAIN Prof.Agrégé

Oto-Rhino-Laryngologie

P.PIALOUX Prof.de Clinique D'Oto-Rhino-Laryngologie

G.FREYSS Prof.Agrégé

Pneumo-Phtisiologie

L.ISRAEL Prof.Agrégé

Ophtalmologie

M.FONTAINE Prof.Agrégé

Histologie

J.LAVEDAU Prof.sans chaire

C.BOUTON Chargé de cours

Ana-path

J.ROUJEAU Professeur

N.CHELLOUL Prof.AGrégé

Bactériologie

Y.PEROL Prof.Agrégé

Anesthésiologie

J.F.MONTAGNE Prof.Agrégé

E.ECHTER Prof.Agrégé

Radiologie

M.LAVAL-JEANTET Prof.Agrégé

M.C.PLAINFOSSE Prof.AGrégé

R.DJINDJIAN Prof.Associé

Pharmacologie

P.LECHAT Professeur

Biophysique

A.DJOURNO Prof.de physique médicale

M.BURGEAT Prof.Agrégé

M.DUVELLEROY Prof.Agrégé

Physiologie

A.TEILLAC Prof.sans chaire

J.P.MARTINEAUD Prof.sans chaire

R.MAMO Prof.Agrégé

Biochimie

M.BOURRILLON Professeur

P.TIOLLAIS Prof.Agrégé

Y.GOUSSAULT Chargé de cours

Anatomie

J.P.LASSAU Prof.Agrégé

Psychologie

L.MOOR Chargé de cours

Médecins ,chirurgiens, et spécialistes des hopitaux

M.M BARCAT jean - BENNET jean-CALVET jean- CHARLEUX henri- COUINAUD claude- DESPREZ CURELY jean paul - DUBOST claude -HERRAULT andré-LABAYLE jean LANCE marcel -LAROCHE jean françois -MARIE rené- MAY jean pierre- PESTEL maurice -RICHARD claude -SARRAUX henri- VIGNAUDDUPUY DE ST FLORENT .

Directeurs d'enseignement clinique

M.M ACCARD jean- ALBERTINI frédéric-BARDIAUX maurice -BENAD-BERTRAND-BITOUN-CALLEROT-MmeCHAIGNEAU hélène -CHALANSET-CHAOUAT-DELANOE-DELTEIL-DESFOSSES-DURAND-ELBAZ-ELIACHAR-FERREZ-GANEM-MmeGIACOMINI Thérèse -GOUDAL-GRUPPER-HUGUET-KALMANSON-LEFEVRE-DOGEAY-LIBESKING-MARTIN-DUPRAY- MARTINETTI-Mme MAY -MAZZA-MIKOL-NEHLIL-PARTENTE philippe - PARIENTE maurice-PASQUIER-PIRET-PLANE-POUJOL-RACIENE-RENE-Mme RENIE odile-ROUCHON-SCHWEICH- SIGAL-SUCHESTOW -SUCHET-TINTHOIN-VANTELON-DE VERBIZIER -VERGNON-VIGUIE-Mme XIMENES .

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544725_0035

A Monsieur le Professeur Paul MORIN ,

titulaire de la chaire de Physiologie

et de Pathologie Obstétricale

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse , en hommage très respectueux .

A Monsieur Philippe ENGELMANN ,

Professeur Agrégé ,

Gynécologie - Accoucheur des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous aider à parfaire
la réalisation de cette thèse .
En remerciement de ses précieux conseils ,
nous le prions de trouver ici l'expression
de nos sentiments respectueux et de notre
profonde reconnaissance .

A Monsieur le Docteur Jean BALAZUC

Notre Maitre

Médecin Chef du Centre Hospitalier d'Argenteuil

Qui a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous guider dans sa réalisation .
Nous le prions de trouver ici avec nos remerciements, pour l'enseignement qu'il nous a prodigué , l'hommage de notre profond respect , et l'expression de notre très déférente gratitude .

A MES MAITRES D'EXTERNAT

-Monsieur le Professeur Y.BOUVRAIN
-Monsieur le Professeur CANIVET
-Monsieur le Docteur J.LABAYLE
-Monsieur le Docteur VOISIN
-Monsieur le Docteur VIGUE
-Monsieur le Professeur CONTAMIN
-Monsieur le Docteur LAUZEL
-Monsieur le Professeur M.GAULTIER

A MES MAITRES DE L'HOPITAL D'ARGENTEUIL

-Monsieur le Docteur Jean BALAZUC
-Monsieur le Docteur SANFATI

EN RESPECTUEUX HOMMAGE .

REFLEXIONS A PROPOS DE DEUX CAS

D'AMENORRHEE PRIMAIRE

CHEZ DEUX SOEURS

I - INTRODUCTION ET GENERALITES

Le caractère familial de nos deux observations d'aménorrhée primaire et l'existence de caryotypes normaux nous ont incité à approfondir cette question et à essayer de faire le point . L'étude de la formation du système génital est tout d'abord intéressante à préci--ser .Et nous pouvons aussi rappeler que les glandes génitales comme toute glande périphérique sont soumises à un mécanisme de régulation neuro-hormonal chargé de maintenir un taux déterminé de stéroïdes sexuels . Nous décrivons ensuite les principales étiologies des aménorrhées primaires .L'aménorrhée primaire est par définition le défaut d'apparition des règles à la puberté et il est intéressant de localiser le niveau exact du trouble (psychique,neuro-hypophysaire ovarien ou anatomique) .En effet le cycle menstruel féminin néces--site pour une régulation harmonieuse conduisant à l'ovulation au I4^{ème} jour du cycle et au déclenchement des règles provoqué par la privation hormonale : des centres hypothalamiques en état d'activité, une réserve hypophysaire suffisante en gonadotrophines , des ovaires capables de réagir aux gonadotrophines circulantes et un endomètre réceptif .Ainsi un bilan complet est nécessaire .Après l'interroga--toire l'examen général et l'examen gynécologique on pourra réali--ser suivant les circonstances : des dosages hormonaux ,des explora--tions hypophysaires , des explorations gynécologiques .

PLAN

I - INTRODUCTION ET GENERALITES

II - PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

III - LES PRINCIPALES ETIOLOGIES DES AMENORRHEES PRIMAIRES

IV - BILAN A EFFECTUER DEVANT UNE AMENORRHÉE PRIMAIRE

V - OBSERVATIONS PERSONNELLES

VI - DISCUSSION

VII - CONCLUSION

VIII - BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES

PHYSIOLOGIE DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

INTRODUCTION

L'étude et l'observation d'anomalies sexuelles chez l'humain peuvent permettre, dans certains cas, de comprendre la pertur-bation de mécanismes intervenant dans les processus de différenciation sexuelle. De nombreuses études expérimentales chez l'animal ont certes permis de mieux connaitre certains de ces "mécanismes", mais la transposition des hypothèses, d'une espèce animale à l'autre, et à fortiori à l'homme, ne doit se faire qu'avec une grande prudence. Nous ne pouvons prétendre en une seule étude, tirer des conclusions valables, et ce n'est qu'en comparant et analysant plusieurs observations avec des hypothèses expérimentales, que l'on pourra peut-être enfin déceler la défaillance d'un paramètre intervenant dans le déroulement normal de la différenciation sexuelle.

La formation du système génital comprend quatre étapes :

- la détermination chromosomique du sexe
- la formation des caractères sexuels primordiaux
- la formation des caractères sexuels primaires
- l'apparition des caractères sexuels secondaires.

LA DETERMINATION CHROMOSOMIQUE DU SEXE

Le sexe génétique d'un individu femelle, fixé lors de la fé-condation par l'absence du chromosome Y dans le spermato-zoïde fécondant, se détermine par l'établissement de son caryotype : 44 autosomes + XX, et par l'existence du corpuscule de BARR au niveau du noyau des cellules.

Ce sexe génétique 44 autosomes + XX détermine alors la différenciation ovarienne à partir de la gonade indifférenciée ou ce que l'on appelle encore :

A FORMATION DES CARACTERES SEXUELS PRIMORDIAUX

La glande génitale ovarienne présente une dualité de constitution:

-des cellules de soutien et de sécrétion des hormones, qui naissent sur place à partir de l'épithélium coelomique. Ce dernier tapissant la face antéro -interne du corps de WOLFF s'épaissit pour former la crête génitale.

-une lignée germinale reproductrice : les gonocytes , qui apparaissent vers le 21ème jour de la vie embryonnaire dans la paroi de la vésicule ombilicale près de l'allantoïde , c'est à dire à distance de la topographie terminale .

En effet , durant la 5ème semaine , les gonocytes migrent dans le mésentère dorsal et gagnent la région lombaire . A la 5ème semaine , les gonocytes envahissent les crêtes génitales qui prolifèrent en donnant les cordons sexuels . Ces cordons sexuels dits de première poussée s' anastomosent les uns avec les autres , et reliant la gonade au mésonéphros établissent ainsi les premières connections uro-génitales . La différenciation dans le sens femelle de la gonade restée jusqu'alors indifférenciée est le fait du développement des ébauches corticales (6ème semaine environ). La première poussée de cordons sexuels régresse et se trouve refoulée vers le centre .Une seconde poussée de cordons caractérise l'ovaire : ce sont les cordons de Valentin-Pflüger qui forment les follicules primordiaux .
Les gonocytes , bivalents dans l'ébauche gonadique au stade indifférencié , c'est à dire identique dans les deux sexes , évoluent dans le sens mâle ou femelle , et cela en fonction du sexe génétique , suivant l'orientation des autres éléments de la gonade .
Les observations expérimentales animales semblent suggérer un certain déterminisme hormonal de la différenciation des caractères sexuels primordiaux et primaires . Ces expériences démontrent l'antagonisme existant entre les deux ébauches gonadiques ,la différenciation sexuelle de la gonade dépendant de la suprématie de l'une sur l'autre .

sexe génétique mâle : les premiers cordons sexuels formés (ébauche médullaire) produiraient une substance qui inhibe toute ébauche ultérieure .Ils deviennent alors tubes séminifères et les gonocytes évoluent en spermatogonies .

sexe génétique femelle: les cordons médullaires n'ont pas de sécrétion susceptible d'inhiber le cortex qui développe de nouveaux cordons (ébauche corticale) .Ceux-ci se transforment en follicules primordiaux et les gonocytes évoluerent en ovogonies , tandis que l'ébauche médullaire régresse .

La gonade différenciée détermine alors la différenciation des voies génitales et des organes génitaux externes c'est à dire :

LA FORMATION DES CARACTERES SEXUELS PRIMAIRES

Il est intéressant de noter tout d'abord , qu'en l'absence de gonade et d'hormone sexuelle , la différenciation des caractères sexuels primaires se fait spontanément dans le sens femelle .Le testicule embryonnaire est nécessaire au développement des caractères sexuels dans le sens mâle . Ainsi la différenciation des caractères sexuels primaires dans le sens féminin,se déroule de la même façon en présence ou en l'absence de l'ovaire .

L'hypophyse foetale semble indispensable au développement complet du tractus génital , mais son absence ou son insuffisance , ne compromettent en rien la différenciation de la gonade elle-même .

Formation du tractus génital:

Au stade indifférencié chez l'embryon , deux paires de canaux coexistent au voisinage de la gonade et du rein : les canaux de Wolff et de Muller .

Chez la femelle, alors que les canaux de Wolff régressent , les canaux de Muller donnent :

-par leur partie supérieure des organes pairs (pavillons , trompes et cornes utérines)

- leurs parties inférieures s'accolent pour donner des organes impairs (utérus et vagin supérieur ; le vagin inférieur dépend de l'épithélium du sinus uro-génital)

Formation de l'appareil génital externe :

L'appareil génital externe dérive du sinus uro-génital. La différenciation femelle entraine alors la formation du clitoris à partir du tubercule génital , des petites lèvres à partir des replis génitaux , des grandes lèvres à partir des bourrelets génitaux .

La différenciation de ces caractères sexuels primordiaux et primaires ,qui se réalise au cours de la vie intra-utérine se parfait lors de la puberté par le fonctionnement des gonades, qui à son tour détermine :

L'APPARITION DES CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES

Ils apparaissent lors de la puberté qui correspond à une période de plusieurs années durant laquelle l'organisme humain devient apte à la procréation .
Les centres hypothalamiques sécrètent des "releasing factors" au moment de la puberté et cela grâce à la levée de l'inhibition du système nerveux central qui devient alors mature .
Notons que c'est la présence ou l'absence d'androgènes qui provoque la différenciation de l'hypothalamus dans le sens masculin ou féminin (la sécrétion de gonadotrophines se fait chez la femelle sur un mode cyclique) .
Les "releasing factors" sont transmis à l'hypophyse qui va sécréter des substances gonadotropes (FSH,LH) qui provoquent la maturation des follicules ovariens ,l'ovulation et la transformation en corps jaune .
Le fonctionnement cyclique des ovaires commence .

Les stéroïdes ovariens sécrétés sont de deux types :

-les oestrogènes responsables du développement et du maintien des caractères sexuels secondaires ,

-la progestérone préparant l'utérus à l'implantation de l'oeuf .

En conclusion , avec l'éveil de la libido , il se produit les trois modifications suivantes :

-<u>modifications sexuelles</u>

* apparition des caractères sexuels secondaires (développement des glandes mammaires , pilosité pubienne)
* développement des organes génitaux internes et externes (ovaires , utérus , vagin , vulve)

-<u>modifications somatiques</u>

* développement du bassin
* développement du panicule adipeux sous-cutané (surtout au niveau des hanches)

-<u>modifications hormonales</u>

* F S H urinaire 3 à 5 US au début
* Oestrogènes urinaires 2 à 3 gammas /24h
* Prégnandiol urinaire qui apparait plus ou moins longtemps après les premières règles
* I7 céto-stéroïdes I mg avant la puberté s'accroit à 4 à 6 mg après les premières règles.

LES PRINCIPALES ETIOLOGIES DES AMENORRHEES PRIMAIRES

IMPERFORATION DE L'HYMEN

Bombement intervulvaire de la membrane restée hermétique
Douleurs périnéales et pelviennes rythmées
Accumulation du sang dans le vagin .

ABSENCE ISOLEE DU VAGIN

SYNDROME DE ROKITANSKI KUSTER

Ovaires en situation haute
Corps utérin remplacé par deux bourrelets musculaires
Absence de vagin
Anomalies réno-urétrales fréquentes .

HYPOPLASIE UTERINE

Utérus hypoplasique .

ATTEINTES HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRES

LES DIFFERENTS ASPECTS ONT EN COMMUN :

* une hypogonadotrophinurie (taux des hormones gonadotropes urinaires inférieur à 3 U.S.)
* un impubérisme avec la non maturation de tout

l'appareil génital et aussi des seins et de la pilosité axillo-pubienne .

NANISME HYPOPHYSAIRE: il s'agit d'une association à un panhypopituitarisme où toutes les sécrétions de stimulines hypophysaires sont perturbées .

* Important retard statural réalisant un nanisme hypophysaire harmonieux
* En plus du déficit en STH et du déficit en hormones gonadotropes s'ajoute parfois un déficit en TSH (sécheresse de la peau, infiltration) ou même en ACTH (l'insuffisance corticosurrénalienne se manifeste le plus fréquemment par une asthénie)
* La recherche étiologique est nécessaire (tumeur hypophysaire: crânio-pharyngiome ou tumeur de la poche de RATHKE ou gliome du chiasma optique ; hydrocéphalie ; état séquellaire inflammatoire méningo-encéphalitique)
* Pour cela il faut pratiquer un bilan complet (examen du champs visuel ; radiographies du crâne face et profil ; tomos de la selle turcique à la recherche des calcifications intrasellaires du crânio-pharyngiome ; electro-encéphalogramme ou même encéphalographie gazeuse)

EUNUCHOIDISME HYPOPHYSAIRE : variété du cas précédent où seul existe un déficit isolé des hormones gonadotropes ; le sujet est alors de taille normale .

SYNDROME DE LAWRENCE-MACCH-BARDET-BIEDL : Obésité
Arriération mentale
Malformations (rétinite pigmentaire, polydactylie)

SYNDROME DE DE MORSIER: dysplasie olfacto-génitale c'est à dire association d'un hypogonadisme et d'une anosmie

NOUS POUVONS PLACER ici les rares anorexies mentales se manifestant précocément dans l'age pubertaire. A l'aménorrhée primaire et à l'absence de caractères sexuels secondaires s'associent une maigreur excessive et un profil psychologique particulier .

MIBITION DES SECRETIONS OVARIENNES PAR EFFET DE FREINAGE EXERCE SUR LES GONADO-TROPHINES PAR UN EXCES DE SECRETION ANDROGENE

SIGNES DE VIRILISATION

* Hirsutisme (face , tronc , abdomen)
* Voix grave
* Atrophie mammaire
* Hypertrophie du clitoris

VAGIN ET URETRE s'abouchent souvent dans un sinus uro-génital.

OVAIRES TROMPES ET UTERUS sont normaux .

BIOLOGIQUEMENT : augmentation des I7 Cétostéroïdes (en moyenne 50 mg/ 24h)

DEUX DIAGNOSTICS:

* Hyperplasie surrénale (correction par la cortisone)
* Tumeur cortico-surrénale (augmentation forte des I7 Cétostéroïdes jusqu'à 300 mg/24h ; rétro--pneumo-péritoine révélant la tumeur opaque ; correction par la chirurgie)

STICULE FEMINISANT

CARYOTYPE : XY

NOTION d'autres cas familiaux

COMPORTEMENT affectif féminin ; caractères sexuels secondai--res normaux (discrétion de la pilosité axillo-pubienne cependant) ; vulve normale

ABSENCE de trompes d'utérus d'ovaires , et en position basse créant même parfois des tuméfactions inguinales ou labiales 2 gonades dont la biopsie précise le caractère testiculaire .

DROME DE TURNER

CARYOTYPE : 44 A + XO

INFANTILISME staturo-pondéral et génital associé à une ou plusieurs malformations (anomalie du faciès : palais ogival ; cou palmé ou ptérygium colli; cubitus valgus ; thorax en entonnoir ; implantation basse des cheveux ; naevi pigmentaires disséminés ; malformations rénales et cardio-vasculaires)

OVAIRES remplacés par des bandelettes gonadales faites de tissu conjonctif fibreux ressemblant au stroma ovarien sans aucune formation germinale

AUGMENTATION du taux des gonadotrophines (supérieur à 50 UI) affirmant l'origine gonadique .

DROME DE TURNER AVEC ISO-CHROMOSOMES X

CARYOTYPE : Présence d'un chromosome sexuel X de morphologie anormale dit iso-X (au lieu de présenter 2 bras courts et 2 bras longs , il est pourvu de 4 bras longs) ; l'existence d'une mosaïque est possible et ainsi deux éventualités :

-soit l'anomalie X.isoX est seule observée

-soit alors mosaïque de type XO-XisoX

Le test de Barr se montre positif , et en cas de mosaïque le pourcentage des noyaux cellulaires présentant , sur les frottis buccaux , le corpuscule de Barr ,est d'autant plus faible qu'il y a plus de cellules XO .

Le syndrome malformatif est souvent réduit , mais l'impubérisme avec petite taille et taux élevé de gonadotrophines dans l'urine est constant .

SGENESIES GONADIQUES DE PETITE TAILLE

CARYOTYPE : Dans la majorité des cas , il existe une mosaïque gonosomique avec toujours un clone XO et une ou plusieurs autres populations cellulaires XX ou même XY .

INFANTILISME GENITAL et taille inférieure à la normale semblent deux éléments constants .Le syndrome malformatif apparait avec une fréquence moins élevée que dans le syndrome de Turner .Les obser--vations semblent même montrer un degré moindre des dystrophies lorsque celles-ci existent . Enfin l'aménorrhée peut être primaire ou secondaire.

OVAIRES remplacés par des bandelettes fibreuses faites d'un stroma indifférencié ; dans certains cas un développement ovarien plus ou moins accentué existe .

AUGMENTATION du taux des gonadotrophines (il existe parfois mais très rarement une élimination normale ou basse de FSH)

DYSGENESIES GONADIQUES DE TAILLE NORMALE

- L'étude anatomique des ovaires et l'étude cytogénétique s'apparentent au cas précédent .
- Infantilisme génital
- Taille normale ou élevée
- Dysmorphies peu nombreuses
- Il est vraisemblable , et cela concerne également le cas précédent , que les mosaïques , dont les populations cellulaires ont une répartition variable dans les tissus , conduisent à ce polymorphisme anatomo-clinique .

DYSGENESIES GONADIQUES MIXTES

-Cette dysgénésie se caractérise,chez un sujet de taille petite, par une ambiguïté variable des organes génitaux externes (hypertrophie clitoridienne , fusion des grandes lèvres , existence d'un bourrelet génital ...) et par la coexistence d'un testicule et d'une gonade indifférenciée ou absente.

-L'étude cytogénétique montre le plus souvent la mosaïque XO-XY

SGENESIES GONADIQUES AVEC GONOCYTOME

-Cette dysgénésie se caractérise par la coexistence au sein de la gonade d'un processus aplasique et d'un processus néoformatif . L'étude cytogénétique montre la présence d'un caryotype 46 XY qui dans de nombreux cas s'est révélé isolé ; dans d'autres cas ce caryotype se trouve incorporé dans une mosaïque (46XY/45X , 46XY/46XX/45X .....)

-Il peut exister :

* soit une aplasie gonadique bilatérale
* soit une dysgénésie gonadique testiculaire unilatérale (Dans ce cas la tumeur se développe le plus souvent à partir du testicule dysgénétique , mais parfois à partir de la bandelette indifférenciée)

-L'expression clinique la plus fréquente de ce syndrome rassemble les éléments suivants :

* Morphotype féminin avec aménorrhée primaire et impubérisme
* Taux de FSH urinaire élevé
* Taille normale ou excéssive
* Malformations discrètes ou absentes
* Parfois tableau clinique voisin du syndrome de Turner
* Hypertrophie du clitoris fréquente
* Parfois existence d'une ambiguïté sexuelle .

AGENESIES

-Les gonades sont constituées par une bandelette fibreuse faite de tissu indifférencié affoliculaire .

-L'étude clinique montre un infantilisme génital ,des caractères sexuels secondaires absents , une aménorrhée toujours primaire, une taille normale ou élevée , des dysmorphies discrètes

-Caryotype XX ou XY .

ES HYPOPLASIES

LES HYPOPLASIES MAJEURES sont caractérisées par l'existence d'une gonade rudimentaire .Il existe deux possibilités :

* absence de follicules primordiaux

  L'examen anatomique lié à un infantilisme génital une taille normale et une absence de dysmorphie peut en imposer pour une agénésie .

  Mais l'aménorrhée est toujours secondaire (la surface de la glande peut montrer des traces de pontes antéri-eures) .

  Le caryotype est de type féminin normal .

* présence de follicules primordiaux

  Le tableau clinique est le même , mais l'aménorrhée est toujours primaire (petit nombre de follicules lié à une absence totale de maturation)

LES HYPOPLASIES MOYENNES

* Taille normale
* Impubérisme plus ou moins complet
* Aménorrhée primaire ou secondaire
* L'ovaire est diminué de volume et ressemble à un noyau de datte ou à une dragée .
* L'ovaire est normal dans sa structure :
  - -présence de follicules à des stades divers de leur développement
  - -présence de cellules interstitielles normales .
* Le taux des stéroïdes ovariens est très bas .
* Le taux des FSH est souvent normal parfois élevé .
* Le caryotype est de type féminin normal .

BILAN A EFFECTUER

DEVANT UNE AMENORRHEE PRIMAIRE

ETUDE STATURO-PONDERALE

Différentes mesures permettent de comparer la morphologie d'un sujet donné à la moyenne (fournie par des tables de références) des sujets normaux de même sexe et de même âge .
Ainsi de la naissance à l'âge adulte nous pouvons avoir une idée précise de la croissance staturo-pondérale et de son évolution.
Mesures effectuées fréquemment : taille, poids , périmètre thoracique , hauteur du grand trochanter , diamètre bitrochantérien, diamètre bihuméral .

EXAMEN CLINIQUE GYNECOLOGIQUE

Inspection des organes génitaux externes
Examen du col et du vagin au spéculum:
Toucher vaginal (surtout examen de l'utérus, des annexes et des culs de sacs)
Développement du système pileux (pilosité pubienne à limite supérieure horizontale)
Examen des glandes mammaires (volume, consistance , taille , pigmentation aréolaire) .

EXPLORATION HYPOPHYSAIRE

Elle comprend surtout : - l'étude du champs visuel
-des radiographies du crâne et de la selle turcique .

EXAMENS COMPLEMENTAIRES GYNECOLOGIQUES

URBE DE TEMPERATURE L'évolution est biphasique au cours du cycle menstruel .

OTTIS VAGINAUX Le frottis vaginal permet une exploration indirecte des oestrogènes .

CRETION DU COL UTERIN L'étude de la sécrétion du col utérin renseigne sur l'ovulation.

OPSIE DE L'ENDOMETRE Elle montre parfois une atrophie complète ,mais le plus souvent on ramène un fragment de muqueuse . Les prélèvements effectués au $8^{è}$ - 9ème jour du cycle et au 24ème jour du cycle montrent le degré de l'action oestrogénique et progestéronique.

STEROGRAPHIE

Elle montre une anomalie de la cavité utérine (petite , irrégularité du contour , synéchies utérines avec accolement des parois , passage malaisé des trompes par le produit de contraste) .

ELIOSCOPIE

Elle permet de visualiser les ovaires qui peuvent être :

* normaux
* augmentés de volume et soit lisses soit bosselés
* de taille réduite
* à peine développés
* réduits à l'état d'une bandelette fibreuse blanchâtre, d'un noyau de datte , d'une dragée .

La coelioscopie représente un acte chirurgical et s'effectue sous anesthésie générale . Elle réalise un examen endoscopique de la cavité abdomino-pelvienne qui se pratique par la voie transpariétale . Le trocard et l'optique sont introduits dans le repli de l'ombilic , ce qui ne laisse pas de cicatrice visible .Toutes les parties de l'appareil génital peuvent être explorées : utérus,trompes,ovaires,ligaments ronds,ligaments larges,ligaments utéro-sacrés. Souvent la coelioscopie se complète par une biopsie qui seule peut montrer l'état de la corticale et le nombre des follicules .

BILAN HORMONAL

ES OESTROGENES

Le taux des oestrogènes (ou phénolstéroïdes) subit des variations en fonction du cycle .Vers le I4ème jour , au moment de la maturation ovulaire le taux est à un premier maximum (environ 50 µg / 24h) . Après une dépression , le taux passe par un deuxième maximum du au développement du corps jaune (30 à 40 µg par 24 h) .Le taux des oestrogènes rejoint ensuite le niveau de la phase folliculaire au moment de la menstruation (I0 à 20µg/24h). Ainsi le taux passe de I0 à 60 µg/24h durant le cycle menstruel. En effectuant le fractionnement des oestrogènes nous obtenons en moyenne : -oestrone I,5 à 6 µg/24H

-oestradiol I à 4 µg/24H

-oestriol 4,5 à I8 µg/24H

L'étude des oestrogènes durant le premier trimestre de la grossesse renseigne sur le fonctionnement du corps jaune , et durant les 2ème et 3 ème trimestres renseigne sur l'état foetal (à 2½ mois = 900 µg/L , à 6 mois = 8000µg /L , à 8 mois=I6000µg/L et en fin de grossesse le taux des oestrogènes peut atteindre 25 à 35 mg par jour) .

PROGESTERONE

Le taux de la progestérone ne s'élève qu'après le pic de LH , et ensuite décroit progressivement jusqu'à la menstruation .Les surré-nales sécrètent 0,3 à I mg de progestérone par jour .

La progestérone sécrétée par le corps jaune a un taux qui varie suivant le moment du cycle .
Ainsi au niveau des urines l'on peut recueillir de I à 5 mg d'élimination progestéronique . Le taux maximum de 5 mg se situe dans la période lutéale et est du au pic de LH .

DURANT LA GROSSESSE

Prenons comme exemple le pregnandiol dont le taux au cours des 2ème et 3ème trimestres permet une étude foeto-placentaire .

à 2½ mois	I6 mg/L
6 mois	35 mg/L
à terme	45 mg/L

Nb . La validité du recueil des urines de 24h se juge par un dosage de la créatininurie qui est constante dans les 24h : 0,80 à I,20 g .
Les prélèvements sanguins évitent un recueil des urines de 24 h , mais ils ne donnent qu'un instantané et les taux circulants peuvent varier d'un instant à l'autre .

HORMONES GONADOTROPES HYPOPHYSAIRES : F.S.H et L.H.

Ces protéines contenant une certaine proportion de glucides méritent alors le terme de glycoprotéines .
Elles présentent une tendance à susciter la formation d'anticorps .Ceux-ci se forment spécialement avec les hormones gonadotropes extraites de produits animaux .
Ce qui domine c'est un sommet marqué pour L H aussi bien que pour F S H au moment de l'ovulation .

L.H.

La grande particularité est le pic qui survient à mi-cycle au moment du minimum thermique .Le taux est alors de 2 à 5 fois celui des valeurs de base .
En principe la durée de ce pic est de une journée .
Parfois il dure 2 ou 3 jours .

Avant et après "le pic" le taux de LH est très variable . Mais en moyenne les valeurs de LH pour le reste de la phase lutéale sont plus basses que celles de la phase folliculaire .

F.S.H.

Il existe une grande variabilité mais constamment il se forme un pic à mi-cycle coïncidant mais pas toujours avec le pic de L.H. La hausse par rapport au taux de base est moins forte que celle de L.H. D'autre part il semble y avoir une hausse moins constante au début de la phase folliculaire .

Le taux des Gonadotrophines urinaires totales G.U.T (c'est en fait un dosage de FSH et de LH urinaires) varie en moyenne de 5 à 50 U.S / 24 H .
Une activité ovarienne qui diminue ou disparait entraine une augmentation du taux des G.U.T.

CETO-STEROIDES URINAIRES

Les I7 cétostéroïdes , à la différence des I7 hydroxy-corticostéroïdes qui sont ainsi plus représentatifs de la fonction surrénalienne , ne sont pas uniquement d'origine cortico-surrénalienne .
Les I7 cétostéroïdes proviennent :

- -pour une grande part de la métabolisation des androgènes d'origine cortico-surrénalienne
- -pour une faible part de la dégradation du cortisol
- - pour une petite partie d'origine ovarienne .

L'inhibition des sécrétions ovariennes par un effet de freinage exercé sur les gonadotrophines par un excès de sécrétion androgénique est due :

- -soit à une tumeur mascunilisante
- -soit à une hyperplasie .

Il est intéressant de préciser que cette " hyperplasie " est due à un défaut enzymatique de la biosynthèse du cortisol .La carence en cortisol entraine une augmentation de l'A.C.T.H . La stimulation permanente conduit à une accumulation de précurseurs du cortisol et à un excès de production d'androgènes , ce qui explique les signes de virilisation .

Par chromatographie nous obtenons une séparation en 8 fractions des I7 céto-stéroïdes :

- I Androstène I7 one
- II Androstanolone
- III Déhydro iso androstérone
- IV Androstérone
- V Etiocholanolone
- VI Androstane I7 one
- VII Epi étiocholanolone
- VIII fraction non identifiée

Selon certains les fractions IV et V viennent probablement des ovaires .

Le taux varie suivant l'âge :

- 2 à 5 mg durant l'enfance
- 5 à IO mg à la puberté
- IO à I5 mg à la maturité sexuelle .

Cet examen peut identifier une hypertrophie cortico-surrénalienne et renseigne aussi sur l'état fonctionnel de l'écorce des surrénales .

Pour déceler l'origine (ovarienne ou surrénalienne) de phénomènes de virilisation on peut effectuer les deux épreuves suivantes : épreuve à la dexaméthasone ou épreuve à la dexaméthasone avec H C G .

REUVE A LA DEXAMETHASONE

Principe : On donne 8 mg /j durant 4 jours de dexaméthasone et on dose dans l'urine avant et après l'épreuve les I7 cétostéroïdes (urine des 24h)

Normalement les fractions surrénaliennes sont réduites du fait de l'inhibition de la dexaméthasone sur la sécrétion d'hormone adréno corticotrope hypophysaire .

PREUVE DE STIMULATION -FREINAGE A LA DEXAMETHASONE AVEC H.C.G. PAR M.F. JAYLE

Avant épreuve I7 Cétostéroïdes =5 à I5 mg/24h
I7 OH corticostéroïdes = 5à6mg/24h
Après épreuve I7 Cétostéroïdes = 2 à 4 mg /24h
fraction A + E = I à 2,5 mg /24h
I7 OH corticostéroïdes < I mg /24h
Oestrogènes = 60 à 90 µg /24h
oestrone + oestradiol = 25 à 40 µg /24h
Oestriol = 30 à 50 µ g /24h
Prégnandiol = 5 à I0 mg /24h

Chez la femme normale ,le taux de la fraction A+E d'origine ovarienne n'est pas influencé par l'administration de HCG . Dans l'hyperandrogénie , la fraction A+E s'élève sous l'effet de H.C.G. comme dans le cas des gonades mâles .Ainsi une élévation des I7 cétostéroïdes est en faveur d'une origine ovarienne de phénomènes de virilisation de même qu'une chute moins marquée au cours de l'application de déxaméthasone seule .De plus sous l'action des gonadotrophines nous notons normalement une élévation des oestrogènes .

T AU SYNACTHEN

(= ACTH synthétique)
Cette épreuve permet de vérifier le fonctionnement surrénalien .
Après une injection IM de 0,25 mg de synacthen l'on note normalement une augmentation du cortisol .

ETUDE DES DERMATOGLYPHES

L'étude des dermatoglyphes montre dans certaines anomalies chromosomiques (mongolisme ,Turner ...) des particularités caractéristiques par rapport au dermatoglyphe d'un individu nor al .

Sans toutefois lier le ou les gènes des modifications du dermatoglyphe et le chromosome responsable de l'anomalie , il nous parait intéressant de comparer par exemple le dermato--glyphe d'un individu normal avec celui d'un turnérien .

SCRIPTION DES EMPREINTES DIGITALES ET LIGNES DE LA MAIN CHEZ UN INDIVIDU NORMAL

Le triradius est un élément fondamental constitutif au niveau des doigts et de la paume . Il correspond à la réunion de trois lignes . Trois régions sont ainsi délimitées , et dans chacune , les stries formées par les ouvertures des glandes sudoripares sont presque parallèles .

Au niveau des doigts l'on peut voir :

* soit un seul triradius qui réalise une boucle
* soit deux triradii qui réalisent une spirale
* soit absence de triradius et existence d'un arc .

Un arc est évalué à 0 , une boucle à I2 et une spirale à I9 .

En moyenne le total pour les IO doigts est de I47 chez un homme normal et de I27 chez une femme normale .

Au niveau de la paume il existe :

* 4 triradii (à la base de l'index, du majeur , de l'annulaire, et du petit doigt)
* Un triradius isolé sur l'axe du 4ème métacarpien (en principe proche de la base de cet os) .

C'est à partir de ces triradii que se forment les lignes de la main . Ces dernières qui correspondent aux stries dermiques sont différentes des plis de flexion (ligne de tête .....) .

S LE SYNDROME DE TURNER , l'étude du dermatoglyphe montre la tendance suivante non obligatoire :

-Aux extrémités digitales , fréquence de spirales hautes et larges , augmentation du nombre total de stries .

-Au niveau de la paume , le triradius isolé est proche du centre de la main , donc plus haut situé que chez un individu normal;

le triradius de la base du majeur est souvent déporté vers la partie interne de la main .
Les mosaïques XO/XX ont des atteintes dermatoglyphiques proches des turnériens .

DETERMINATION DU SEXE CHROMATINIEN

Le corpuscule de Barr accolé à la face interne de la membrane du noyau cellulaire est présent dans les cellules de tous les tissus chez une femme .
La fréquence de ce corpuscule dans les cellules oscille de 20 à 60 % (0 à 5 % chez un homme) .
Technique : frottis muqueuse buccale
examen au microscope après fixation (50% d'alcool à 95° et 50 % d'éther) et coloration de papanicolaou .

ETUDE DU CARYOTYPE

Les techniques "classiques" ne permettent pas d'individualiser les chromatides ni d'identifier par exemple le fragment chromo - -somique participant à une translocation .
Récemment l'étude du caryotype a bénéficié de techniques nouvelles : fluorescence , dénaturation par la chaleur , digestion enzymatique .....
Leur principe consiste à maltraiter les chromosomes(chaleur , digestion enzymatique ...) et faire apparaitre après coloration des bandes à topographie particulière (parfois de couleurs différentes suivant les techniques) .

ETUDE DU FONCTIONNEMENT THYROIDIEN

L'étude systématique du bon fonctionnement du corps thyroïde peut se justifier au cours des dysgénésies gonadiques , et cela d'au-tant plus que l'examen clinique ou des valeurs biologiques décè-lent une anomalie .L'atteinte gonadique de par son retentissement sur les gonadostimulines entraine parfois une atteinte endocri-nienne .Il s'agit dans la plupart des cas du secteur thyroïdien .

BILAN THYROIDIEN

Les principaux éléments du bilan thyroïdien sont les suivants :

- Inspection
- Palpation
- Auscultation
- Recherche d'adénopathies
- Etude du métabolisme basal
- Cholestérol
- Reflexogramme
- Iode protéique plasmatique et iode hormonal
- Fixation à l'iode I3I et cartographie thyroïdienne .

OBSERVATION CLINIQUE N°I

Mlle W.....Chantal , née le 4 mai I956 , vient consulter avec sa soeur , en février I974 , à l'hopital d'Argenteuil pour : AMENORRHEE PRIMAIRE .

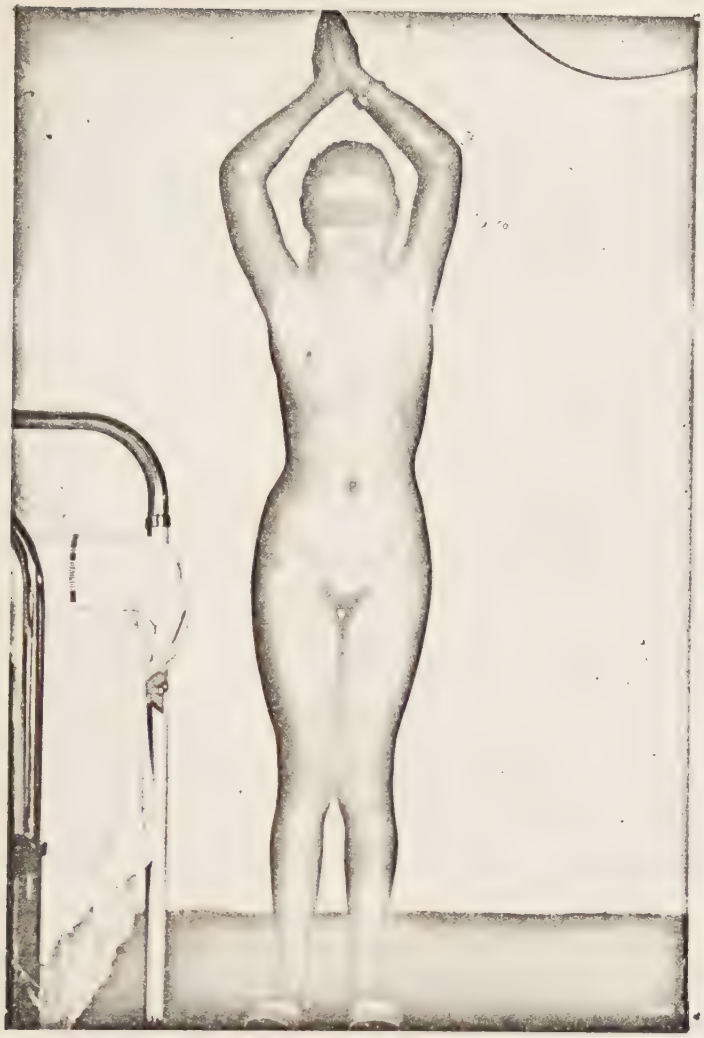
Cette jeune fille , alors âgée de I7 ans n'a jamais été réglée. Elle n'a subi jusqu'alors aucun examen complémentaire , ni aucune thérapeutique .

EXAMEN CLINIQUE A L'INSPECTION , il s'agit d'une jeune fille de taille relativement moyenne : I,58 m ; le cou et le thorax sont normalement proportionnés ; périmètre thoracique 75 cm ; hauteur du grand trochanter 83 cm ; diamètre bitrochantérien 3I cm ; diamètre bihuméral 37 cm ; poids 44,9 Kg .
La morphologie est celle d'une fille infantile mais normale, ses proportions étant relativement harmonieuses , et l'examen ne décelant pas de malformations physiques .
Les organes génitaux externes sont d'aspect infantile , les grandes lèvres sont absentes , et il n'existe aucun développement mammaire ni aucune pilosité pubienne et axillaire permettant d'affirmer ainsi :

l'absence de CARACTERES SEXUELS SECONDAIRES .

L'EXAMEN GYNECOLOGIQUE montre au toucher vaginal un vagin très court et étroit de 9 cm , un col utérin à peine différencié , l'hystéromètre y pénétrant jusqu'à 5 cm I/4 .

LE RESTE DE L'EXAMEN SOMATIQUE est normal . Chantal a le groupe sanguin A Rh+ .Le niveau mental est tout à fait satisfaisant (Niveau I ère) avec cependant une grande inquiétude bien compréhensible pour une jeune fille de cet âge de ne pas être encore réglée comme ses camarades.



Mlle Chantal W.....

PHOTOGRAPHIE DE FACE

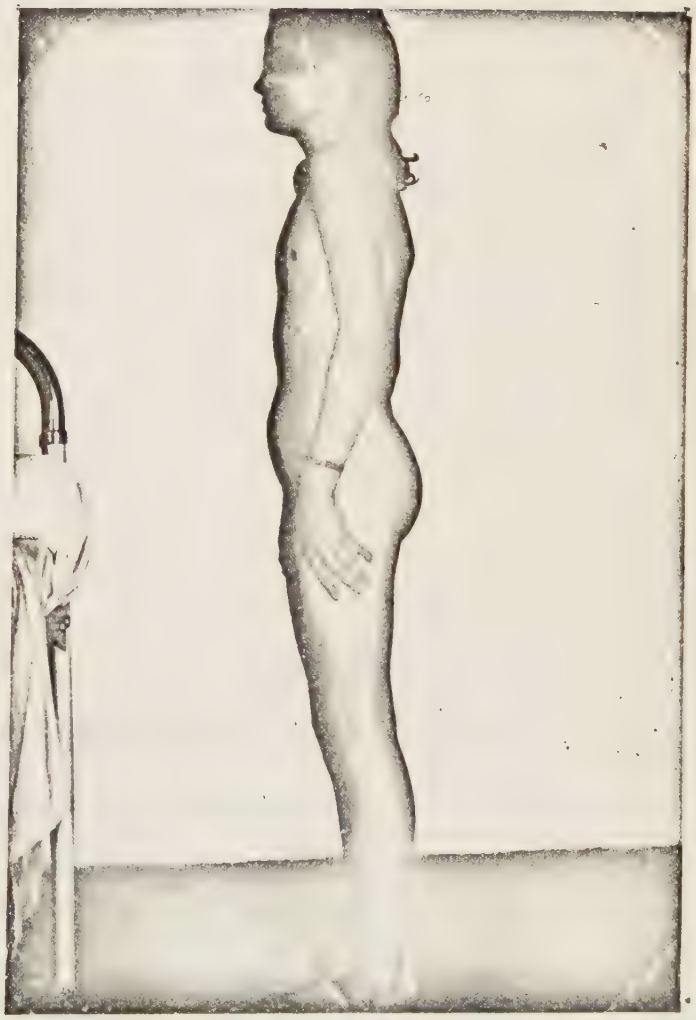
Elle montre :

-l'absence de pilosité axillo pubienne
-l'absence de développement des seins
-l'infantilisme de l'appareil génital externe
-l'absence de malformations somatiques .

Mlle Chantal W.....

PHOTOGRAPHIE DE PROFIL

Sur ce cliché l'absence de développement mammaire est évident .



ANTECEDENTS FAMILIAUX Le père et la mère sont normaux et bien portants . Ils sont tous les deux âgés actuellement de 49 ans . A l'interrogatoire nous apprenons qu'il n'y a pas, de manière formelle , un degré même lointain de consanguinité. Le père est issu d'une fratrie de 7 enfants et la mère d'une fratrie de 9 enfants . Ils ont actuellement I2 enfants . Mlle Chantal W..... et sa soeur sont les deux seules filles à présenter une aménorrhée primaire , et cela , de toute la famille .

( )

Josiane et Chantal sont respectivement la seconde et la sixième d'une fratrie tsigane de I2 enfants qui , sauf deux décédés , sont en bon état de santé .Il est à noter que le premier (une femme) , et le troisième (un homme) sont mariés et ont des enfants .

EXAMENS RADIOLOGIQUES Nous avons pratiqué les examens suivants :

I° Radiographie Pulmonaire

2° Clichés du Crâne (face et profil)

3° Urographie Intra Veineuse

4° Radiographie du Bassin

5° Radiographie de la selle turcique .

Ces nombreux examens radiologiques ,effectués dans un but de dépistage systématique de malformations associées, ont permis de ne montrer aucune anomalie structurale ou morphologique des poumons , du bassin , des reins , de la selle turcique et du crâne .

EXAMENS COMPLEMENTAIRES DIVERS

SERVICE DU DOCTEUR JEAN STERN (centre hospitalier d'Argenteuil)

Reflexogramme achilléen effectué le I4 Février I974 .

Demi-relaxation = 300 mes

Résultat Normal

(cf : courbe du réflexogramme)

LABORATOIRE DE BIOLOGIE DU DOCTEUR BAVAY
(centre hospitalier d'Argenteuil)

-groupe sanguin : A Rhésus positif
-numération formule sanguine effectuée le I4 février I974 :
hématies 4,7 x 10^6 /MM^3
hématocrite 43°/o
hémoglobine I4,40 gr/I00ml
CGMH 32°/o
leucocytes 4000/mm^3 polynucléaires neutrophiles 50°/o
---------- eosinophiles 4°/o
lymphocytes 42°/o
monocytes 4°/o

-vitesse de sédimentation Ière heure 5
2ème heure I5
effectuée également le I4 Février I974

LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
(centre hospitalier d'Argenteuil)

-Urée sanguine 0,32gr/$_1$
-glycémie I,05 gr/l
-cholestérol I,90 gr/l (N = I,60 à 2,40 gr/l)
-lipides totaux 6,I0gr/l (N= 5 à 8 gr/l)
-Iode protéique total 7,40 (N = 4,50 à 8,50 micro G /I00)
-Iode protéique hormonal 5,60 (N= 3,50 à 8 micro G/I00)
-calcémie II0 mg /l le I4 février I974
97 mg/ l le I6 février I974
-iono sanguin sodium I40 meq /l (N=I36 à I42)
potassium 3,9 meq /l (N = 4 à 4,5)
chlore I05meq/l (N= 99àI03)
R A 20 meq/l (N= 22,5 à 27)
protides 20 meq/l (N=I6,5 à I9)

CONSULTATION D'OPHTALMOLOGIE DU DOCTEUR FERREZ
(centre hospitalier d'Argenteuil)
en date du I5 février I974

-acuité visuelle bonne I0/I0
-motricité oculaire normale
-lampe à fente on note à cet examen la présence d'une cataracte débutante bilatérale .
-fond d'oeil à droite comme à gauche les papilles sont normales , les vaisseaux ne sont pas modifiés, il n'existe ni hémorragie ni exsudat .

-épreuve des couleurs : il n'existe pas de perturbations .
-champs visuel au goldman et campimétrie au tableau ne montrent pas d'altérations du champs visuel .
-Le tracé périmétrique est tout à fait satisfaisant , sans élargissement de la tache de Mariotte , ni déficit bitemporal , ni dysharmonie photométrique .

EXPLORATION SOUS ANESTHESIE ; COELIOSCOPIE ; BIOPSIE UTERINE (I5 - 2 - 74)

A l'examen sous anesthésie : petit vagin (9 cm) , col utérin à peine différencié , l'hystéromètre y pénètre jusqu'à 5 cm I/4 , et non sans difficulté l'on prélève un fragment d'endomètre ou plutôt de paroi de l'ébauche utérine .Absence totale de pilosité , absence de grandes lèvres , atrophie du clitoris et des petites lèvres .

A la coelioscopie on constate qu'il y a un arrêt d'évolu-tion de l'appareil génital interne .Il n'y a pas à proprement parler d'utérus ni de trompes bien différenciés , mais seulement une disposition en Y des canaux de MULLER . La partie commune "utérine " a une paroi d'une extrême minceur qui saille sous la pression de l'hystéromètre .

Les "trompes" se continuent vers la paroi externe du pelvis et les flancs par les pédicules lombo-ovariens , sans discontinuité vraiment repérable et sans modification de calibre .

Il n'existe en arrière des ligaments larges aucune trace d'ovaire .Tout au plus , le pédicule lombo-ovarien droit , un peu au dessus de la margelle pelvienne présente-t-il des épaississements moniliformes , ayant l'aspect de " varicosités " mais dont il n'est pas impossible qu'ils représentent un ovaire resté rudimentaire et arrêté dans sa migration . On ne pratique pas de biopsie en cet endroit en raison du risque évident de blessure vasculaire .

En résumé : non differenciation de l'appareil génital interne .

Biopsie utérine incluse en totalité et examinée sur 6 coupes microscopiques sériées .
L'examen microscopique n'a pas permis de repérer de structure pariétale utérine sur un prélèvement constitué par des adipocytes cytologiquement réguliers .
Ils sont séparés par quelques axes vasculaires de petits calibres dépourvus d'anomalie pariétale .
De tels aspects correspondent à un TISSU ADIPEUX SOUS - PERITONEAL .

Dans l'étendue des prélèvements il n'y a pas de structure utérine .
Les aspects histologiques observés plaident en faveur d'une agénésie corporiale .
Examen effectué le 18 Février 1974 , au laboratoire d'anatomo-pathologie du docteur Danièle LAMBERT (Hop d'Arg-enteuil)

BILAN HORMONAL EFFECTUE CHEZ Mlle W..... : Chantal .

LABORATOIRES D'HORMONOLOGIE du 26 Bd Brune 75014 PARIS

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 15/2/74

Volume urinaire = 1400 ml/ 24 h
Créatinine = 0,70 g/ 24 h
Pregnandiol = traces mg / 24 h
Pregnanetriol = 0,5 mg / 24 h
Phénolstéroïdes = 5 µg / 24 h
I7 Cétostéroïdes = 4,5 mg / 24 h
I7 Hydroxycorticoïdes = 5 mg / 24 h
Conclusion = Absence de prégnandiol et d'oestrogènes en quantité significative .
Taux normal des I7 CS et des I7 OHCS .

- Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 6/3/74

Volume urinaire = 1670 ml / 24 h
Créatinine = 0,82 g / 24 h
Pregnandiol = traces mg / 24 h
Pregnanetriol = 0,5 mg / 24 h
Estriol = 5 µg / 24 h
Estrone -estradiol = 5 µg / 24 h
I7 Cétostéroïdes = 4 mg / 24 h
Déhydroépiandrostérone = extrait pigmenté mg/ 24 h
Androstérone + Etiocholanolone = 2,2 mg / 24 h
17 CS oxygénés en II = 1 mg /24 h
I7 Hydroxycorticoïdes = 3 mg / 24 h
Conclusion = Absence d'activité lutéale et oestrogénique significative .

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 6/3/74

Volume urinaire = 1670 ml/24h
Créatinine = 0,82 g/24h
G.U. (LH) 2è IRP HMG = 50,4 UI/24 h
Conclusion = Taux élevé des G.U.

-Résultats des dosages de cortisol pratiqués sur les plasmas reçus le II/6/74 .

Cortisol plasmatique avant synacthène = 04,5 µg /I00ml
Cortisol plasmatique après synacthène = I6,9 µg /I00ml
Conclusion = Taux normal après épreuve
et subnormal avant épreuve .

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 5/7/74 avant épreuve de stimulation-freinage par HCG et Déxaméthasone.

Volume urinaire =5400 ml
Créatinine = 0,88g
Pregnandiol = traces mg
Pregnanetriol = 0,4 mg
Phénolstéroïdes (Résultats par 24h)
Estriol = I0 µg
Estrone-Estradiol =5 µg
I7 Cétostéroïdes= 4,5 mg
I7 Hydroxycorticoïdes =2,5 mg

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 9/7/74 après épreuve de stimulation-freinage par HCG et Déxaméthasone.

Volume urinaire = I890 ml
Créatinine = 0,9I g
Pregnandiol = traces mg
Pregnanetriol = traces mg
Phénolstéroïdes (Résultats par 24h)
Estriol = I0 µg
Estrone-Estradiol= 5 µg
I7 Cétostéroïdes
Déhydroépiandrostérone
Androstérone -Etiocholanolone= 0,5 mg
I7 Hydroxycorticoïdes = 0,5 mg

Conclusion = Absence de réponse significative à l'épreuve dynamique .

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE MEDICALE DU PROFESSEUR M.F. JAYLE.
U.E.R. BIOMEDICALE DES SAINTS PERES .(I7/6/74)

-F.S.H. plasmatique = 62 muI/ml
-L.H. plasmatique = I0 muI/ml
-Conclusion = Taux de F.S.H. augmenté
Taux de L.H. normal

A (mm)	B (mm)	C (cm)	D (mm)	E (mm)
982	968	I86	35I	476
966	952	I83	345	466
950	955	I80	339	460
954	92I	I77	334	453
9I8 ,80	905,6	I74	328,6	445,6
903	890	I7I	323	438
887,2	874,4	I68	3I4,4	434
87I	858	I65	3II	422
855	843	I6I	306	4I5
839	827	I59	300	407
824	8I2	I56	295	400
808	796	I53	289	392
792	780	I50	283	384
776	765	I47	276	377
760	749	I44	272	369
745	734	I4I	267	362
729	7I8	I38	26I	354
7I3	702	I35	255	346
697	687	I32	250	339

Morphogramme féminin normal d'après DECOURT et DOUMIC : ——————

Morphogramme de Mlle Chantal W..... : ——————

A , Périmètre thoracique = 750 ; B , Hauteur du grand trochanter = 830 ; C , Stature = I58 ; D , Diamètre bitrochantérien = 3I0 ; E , Diamètre bihuméral = 370 .

Poids = 44,9 Kg

MAIN DROITE ET MAIN GAUCHE DE Mlle Chantal W.....

OBSERVATION CLINIQUE N°2

Mlle W..... Josiane , née le 23 septembre 1951 , vient consulter avec sa soeur , en février 1974 , à l'hopital d'Argenteuil pour : AMENORRHEE PRIMAIRE .

Cette jeune fille , alors âgée de 23 ans n'a jamais été réglée .Elle n'a subi jusqu'alors aucun examen complé-mentaire , ni aucune thérapeutique .

EXAMEN CLINIQUE

Les caractéristiques morphologiques sont détaillées dans la planche du morphogramme . Nous pouvons noter cependant une taille (1,46 m) inférieure à celle de sa soeur . L'aspect ne présente pas d'anomalie caractéristique du syndrome de Turner . A la différence de sa soeur , il existe une discrète pilosité pubienne , mais l'appareil génital externe n'est pas développé Le vagin est court et le col très petit .
Le niveau scolaire se situe à peu près à la 3ème .

EXAMENS RADIOLOGIQUES

Josiane W..... a subi les mêmes examens radiographiques que sa soeur . Ces derniers n'ont montré aucune anomalie des poumons du crâne de la selle turcique et des reins .

Ainsi nous avons pratiqué les examens suivants :

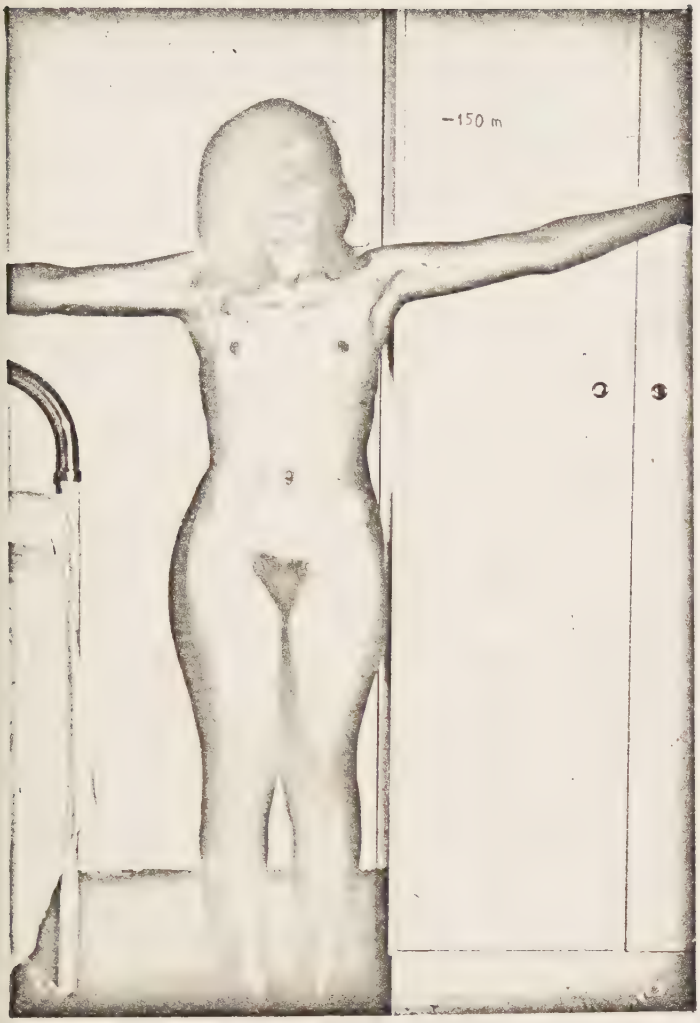
1° Radiographie pulmonaire

2° Clichés du crâne (face et profil)

3° Urographie Intra Veineuse

4° Radiographie du Bassin

5° Radiographie de la selle turcique .



Mlle Josiane W.....

PHOTOGRAPHIE DE FACE

Elle montre :

- l'absence de pilosité axillaire
- L'absence de développement des seins
- l'absence de malformations somatiques
- la petite taille .

Mlle Josiane W.....

PHOTOGRAPHIE DE PROFIL

Sur ce cliché l'absence de développement mammaire est évident .

EXAMENS COMPLEMENTAIRES DIVERS

SERVICE DU DOCTEUR JEAN STERN (centre hospitalier d'argenteuil)

Réflexogramme achilléen effectué le I4 Février I974 .

Demi - Relaxation = 270 msec
Résultat Normal
(cf : courbe du réflexogramme)

LABORATOIRE DE BIOLOGIE DU DOCTEUR BAVAY
(centre hospitalier d'Argenteuil)

-groupe sanguin : A Rhésus Négatif ccddee

-numération formule sanguine effectuée le I4 février 1974

hématies 4,I x $10^6/mm^3$
hématocrite 40 °/₀
hémoglobine I4,00 gr/I00ml
CGMH 35°/₀
leucocytes 6400/mm^3 polynucléaires neutrophiles 52°/₀
----------éosinophiles 2°/₀
lymphocytes 43°/₀
monocytes 3°/₀

-vitesse de sédimentation effectuée le I4 février I974

Ière heure I5
2ème heure 39

LABORATOIRE DE CHIMIE BIOLOGIQUE
(centre hospitalier d'Argenteuil)

-cholestérol I,85 gr/l (N: I,80 à 2,40 gr/l)
-lipides totaux 5,85 gr/l (N:5à 8 gr/l)
-Iode protéique total 8,20 (N : 4,50 à 8,50 micro G / I00)
-Iode protéique hormonal 3,20 (N : 3,50 à 8,00 micro G / I00)
-calcémie I03 mg/l le I4 février I974
98 mg/l le I6 février I974
99 mg/l le I8 février I974
-iono sanguin sodium I40 meq / l (N = I38 à I42)
potassium 3,7 meq /l (N = 4 à 4,5)
chlore I02 meq / l (N = 99 à I03)
R A 20,5 meq / l (N = 22,5 à 27)
protides 2I meq / l (N = I6,5 à I9)
-Urée (autoanalyseur) 0,30 gr/ l
-glycémie (autoanalyseur) I,I0 gr/ l

CONSULTATION D'OPHTALMOLOGIE DU DOCTEUR FERNEZ
(centre hospitalier d'Argenteuil)

en date du I4 février I974
-acuité visuelle bonne IO/IO
-motricité oculaire normale
-lampe à fente : RAS
-F O D G : papilles normales
vaisseaux non modifiés
pas d'anomalie .
-champs visuel : RAS
Le tracé périmétrique est tout à fait satisfaisant et ne révèle aucun déficit .
-En conclusion il n'existe aucune atteinte des voies optiques et les paires craniennes intéressant l'appareil oculaire sont indemnes .

COELIOSCOPIE BIOPSIE OVAIRE RUDIMENTAIRE (I8 - 2 - 74)

A la coelioscopie l'arrêt de développement utéro-tubaire donne exactement le même aspect que celui constaté lors de la coelioscopie effectuée chez sa soeur cadette .

Seule différence : il existe en arrière du ligament large droit une ébauche macroscopique visible d'ovaire , de couleur blanche , allogé parallèlement à la trompe .

Rien de comparable du côté gauche .

On pratique la biopsie de cet ovaire rudimentaire .
Il s'agit d'un tissu fibreux et conjonctif présentant par endroits tous les caractères d'un stroma ovarien .
On y trouve une corticale fibreuse , avec un revêtement mésothélial germinatif en surface .
Par contre,sous cette corticale , n'existe aucun ovocyte .
En profondeur , on trouve des vaisseaux dilatés et quelques vestiges glandulaires sans caractère de malignité .
Conclusion : Tissu de type ovarien , mais sans élément gonadique.
Examen effectué le 25 Février I974 , au laboratoire d'anatomo-pathologie du docteur Danièle LAMBERT (Hop d'Argenteuil)

BILAN HORMONAL EFFECTUE CHEZ Mlle JOSIANE W.....

LABORATOIRES D'HORMONOLOGIE DU 26 Bd BRUNE 75014 PARIS

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 15/2/74

Volume urinaire	700ml/24h
Créatinine	0,82 g/24h
Pregnandiol	traces mg/24h
Pregnanetriol	I,5 mg/24h
Phénolstéroïdes	5 µg/24h
I7 Cétostéroïdes	I6,5 mg/24h
I7 Hydroxycorticoïdes	I0 mg/24h

Conclusion : Absence de prégnandiol et d'oestrogènes en quantité significative ; taux normal du prégnanetriol et taux élevés des I7 CS et I7 OHCS .

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 6/6/74

Volume urinaire	I370 ml/24h
Créatinine	0,70 g/24h
Pregnandiol	traces mg/24h
Pregnanetriol	0,8 mg/24h
Phénolstéroïdes	
Estriol	5µ g/24h
Estrone-estradiol	5µ g/24h
I7 Cétostéroïdes	4,5 mg/24h
Déhydroépiandrostérone	Extrait pigmenté mg/24h
Androstérone + Etiocholanolone	3 mg/24h
I7 CS oxygénés en 11	I,5 mg/24h
I7 Hydroxycorticoïdes	4 mg/24h

Conclusion : Absence de prégnandiol et d'oestrogènes en quantité significative mais taux maintenant normal des I7OHCS et au dessous de la normale des I7 CS .

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 6/6/74

Volume urinaire 1370 ml/24h
Créatinine 0,70 g/24h
G.U. (LH) 2è IRP HMG 53 UI/24h
Conclusion : Taux élevé .

-Résultats des dosages de cortisol pratiqués sur les plasmas reçus le 11/6/74

avant synacthène = 20,5 µg/100ml
après synacthène = 21 µg/100ml
Conclusion = Taux dans la zone normale en valeur absolue .

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 2/7/74 avant épreuve de stimulation-freinage par HCG et Déxaméthasone .

Volume urinaire 2040 ml/24h
Créatinine 0,45g/24h
Pregnandiol traces mg/24h
Pregnanetriol 0,7 mg/24h
Phénolstéroïdes
Estriol 10 µg/24h
Estrone-estradiol 5 µg/24h
17 Cétostéroïdes 5,5mg/24h
17 Hydroxycorticoïdes 3mg/24h

-Résultats des analyses pratiquées sur les urines du 8/7/74 après épreuve de stimulation - freinage par HCG et Déxaméthasone .

Volume urinaire 1060 ml/24h
Créatinine 0,68 g/24h
Pregnandiol traces mg/24h
Pregnanetriol 0,5 mg/24h
Phénolstéroïdes
Estriol 5 µg/24h
Estrone-estradiol traces µg/24h
17 Cétostéroïdes
Déhydroépiandrostérone traces mg/24h
Androstérone-Etiocholanolone 3 mg/24h
17 CS oxygénés en 11 0,8 mg/24h
17 Hydroxycorticoïdes 2,2 mg/24h

Conclusion: les taux des 17 CS et des 17 OHCS de base sont plutôt faibles cette fois avec un taux faible de la créatinine ; Le taux résiduel d' A + E est légèrement supérieur à la normale à la fin de l'épreuve , mais le freinage surrénalien est incomplet ; on ne constate pas alors de réponse lutéale et oestrogénique significative .

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE MEDICALE PROFESSEUR M.F. JAYLE

UER BIOMEDICALE DES SAINTS PERES

-Résultats en date du 17/6/74

* F S H plasmatique 73 muI/ml
* L H plasmatique 17 muI/ml

-Conclusion : Taux de F S H augmenté
Taux de LH normal .

LAN THYROIDIEN

A la suite de la palpation clinique d'un petit nodule dans la région thyroïdienne , nous avons pratiqué un bilan thyroïdien. Le résultat du réflexogramme est normal .Les taux de l'iode protéique total et de l'iode hormonal sont normaux .

La fraction de la dose absorbée retrouvée au niveau du cou après fixation thyroïdienne de l'iode I3I est de 27 % à la 24ème heure . Ce taux se situe à la limite inférieure de la normale .

La cartographie thyroïdienne à l'iode I3I ne montre pas une image pathologique . L'image thyroïdienne est homogène . Ainsi le bilan thyroïdien ne montre pas d'anomalie sécrétoire sensible .

SERVICE DES ISOTOPES

(Professeur R . FAUVERT)

Mme : W..... Josiane

Date: 20/02/74

Fraction de la dose absorbée retrouvée au niveau du cou après fixation thyroïdienne de l'iode I3I .

2 h 9°/o (N : 20 °/o ± 5)

24 h 27°/o (N : 40 °/o ± 5)

T 3 0,99

Hyperthyroidie : < 0,90
Normothyroidie : 0,90 à I,I0
Hypothyroidie : > I,I0

T 4 I7 µ

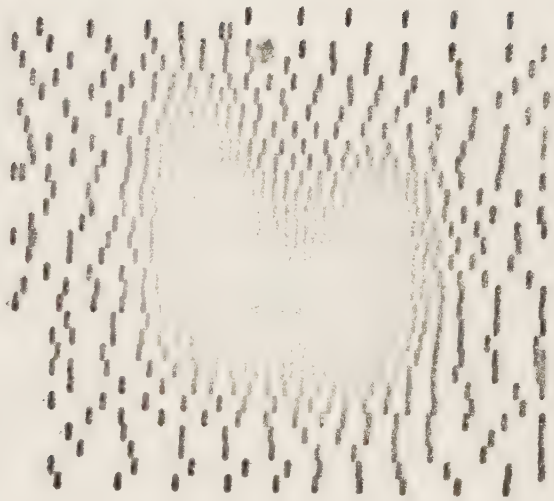
Hyperthyroidie : > I3,7 µ
Normothyroidie : 5 à I3,7 µ
Hypothyroidie : < 5 µ

F T 4 index I7,2

Hyperthyroidie : > I5
Normothyroidie : 4,5 à I5
Hypothyroidie : < 4,5

Remarque : La malade n'a pas reçu de traitement antithyroidien récent .

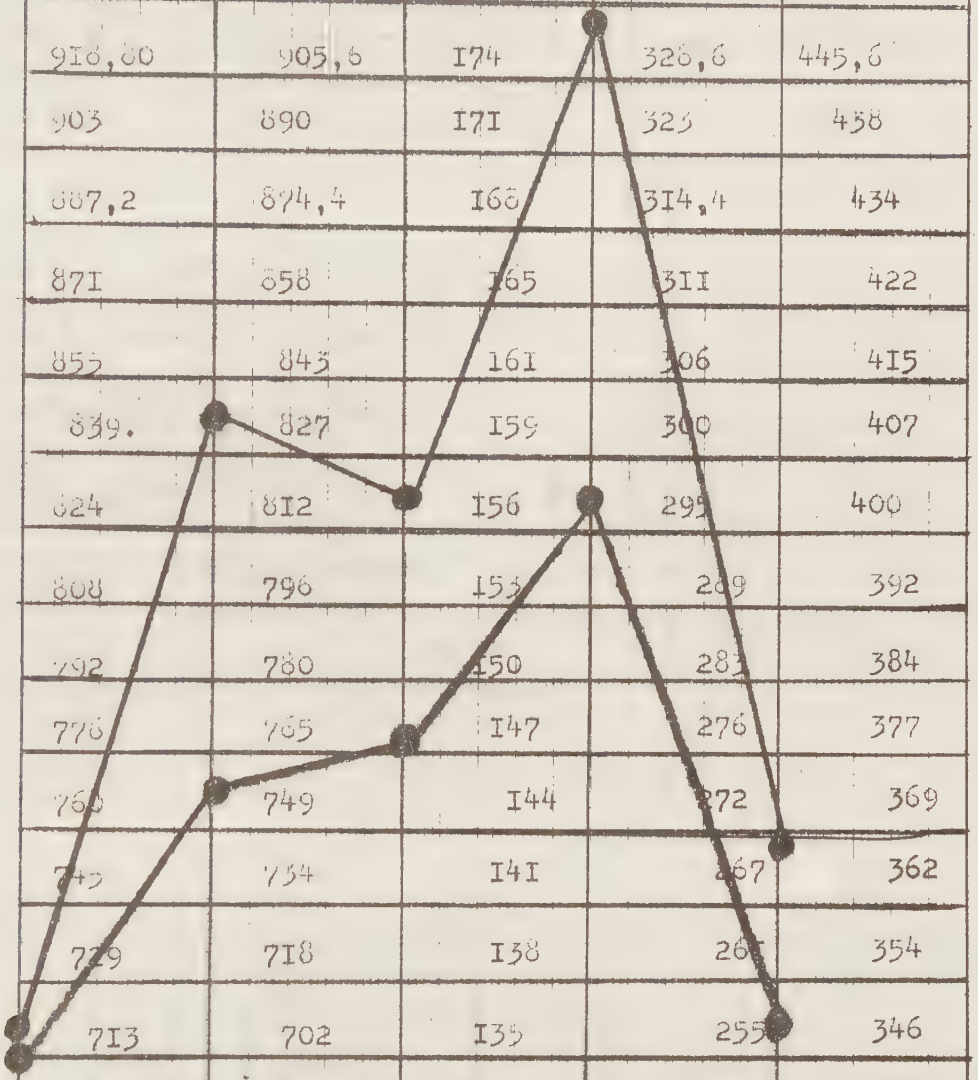
HOPITAL BEAUJON - SERVICE DES ISOTOPES - Professeur R.FAUVERT



Mlle Josiane W.....

CARTOGRAPHIE THYROIDIENNE à L'IODE I3I .

A (mm)	B (mm)	C (cm)	D (mm)	E (mm)
962	966	I86	35I	476
956	952	I83	345	468
950	935	I80	339	460
934	92I	I77	334	453
9I6,80	905,6	I74	328,6	445,6
903	890	I7I	323	458
887,2	874,4	I68	3I4,4	434
87I	858	I65	3II	422
855	843	I6I	306	4I5
839.	827	I59	300	407
824	8I2	I56	295	400
808	796	I53	289	392
792	780	I50	283	384
776	765	I47	276	377
760	749	I44	272	369
745	734	I4I	267	362
729	7I8	I38	26I	354
7I3	702	I35	255	346
697	687	I32	250	339



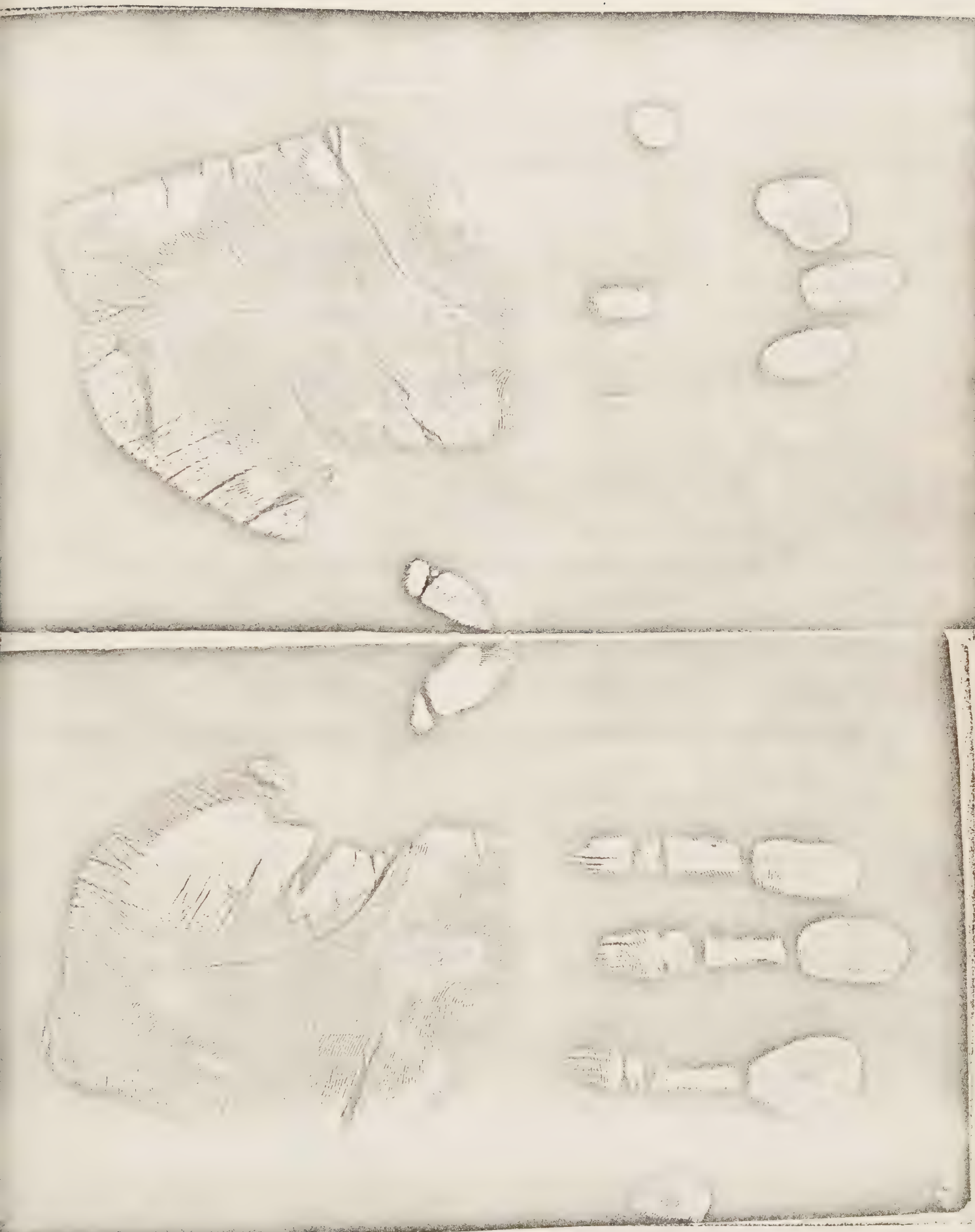
Morphogramme féminin normal d'après DECOURT et DOUMIC : ———

Morphogramme de Mlle Josiane W..... : ———

A, Périmètre thoracique = 7I0 ; B , Hauteur du grand trochanter = 750 ; C , Stature = I46 ; D , Diamètre bitrochantérien = 295 ; E, Diamètre bihuméral = 345 .

Poids = 35,3 Kg

LES PAPIERS CANSON - FRANCE



MAIN DROITE ET MAIN GAUCHE DE Mlle Josiane W.....

Ière ETUDE DU CARYOTYPE DE CHANTAL ET JOSIANE : CENTRE DEPARTEMENTAL DE TRANSFUSION ET D'HEMATOLOGIE DE VERSAILLES (Docteur Saint Paul)

CARYOTYPE de Chantal W..... (25 - 2 - 74)

Cellules examinées = I4

Résultat = 46 X X Normal

CARYOTYPE de Josiane W..... (25 - 2 - 74)

Cellules examinées = I5

Résultat = 46 X X Normal

CONCLUSION du Docteur SAINT PAUL (I3 - 5 - 74)

Le caryotype de Chantal et de Josiane W..... est de formule féminine normale 46 XX , sans anomalie de nombre ni de structure des gonosomes . Cela oriente donc plutôt vers une maladie génique . Cette anovarie familiale semble évoquer une hérédité récessive autosomique .

2ème ETUDE DU CARYOTYPE DE CHANTAL ET JOSIANE : LABORATOIRE DE CYTOGENETIQUE CLINIQUE DE GENETIQUE MEDICALE HOPITAL DES ENFANTS-MALADES (Docteur Jean de GROUCHY directeur de Recherche au C.N.R.S)

CARYOTYPE DE Chantal W..... : (8 - II - 74)

Cellules examinées = 42

Culture = sang

Corps de Barr = 2 °/₀ (frottis buccal)

Caryotype = 46 XX

par la technique dite de " dénaturation ménagée "

CARYOTYPE de Josiane W..... (8 - II - 74)

Cellules examinées = 29

Culture = sang

Corps de Barr = 15 °/₀ (frottis buccal)

Caryotype = 46 XX

par la technique dite de

" dénaturation ménagée "

CONCLUSION du Docteur JEAN DE GROUCHY

Le caryotype de Chantal et de josiane W..... est de formule féminine normale . Le caractère familial et les diverses constatations cliniques et biologiques orientent vers une "maladie génique autosomique récessive " .Il semble vraisemblable que l'Agénésie gonadique observée soit en rapport avec une altération de certains précurseurs hormonaux.

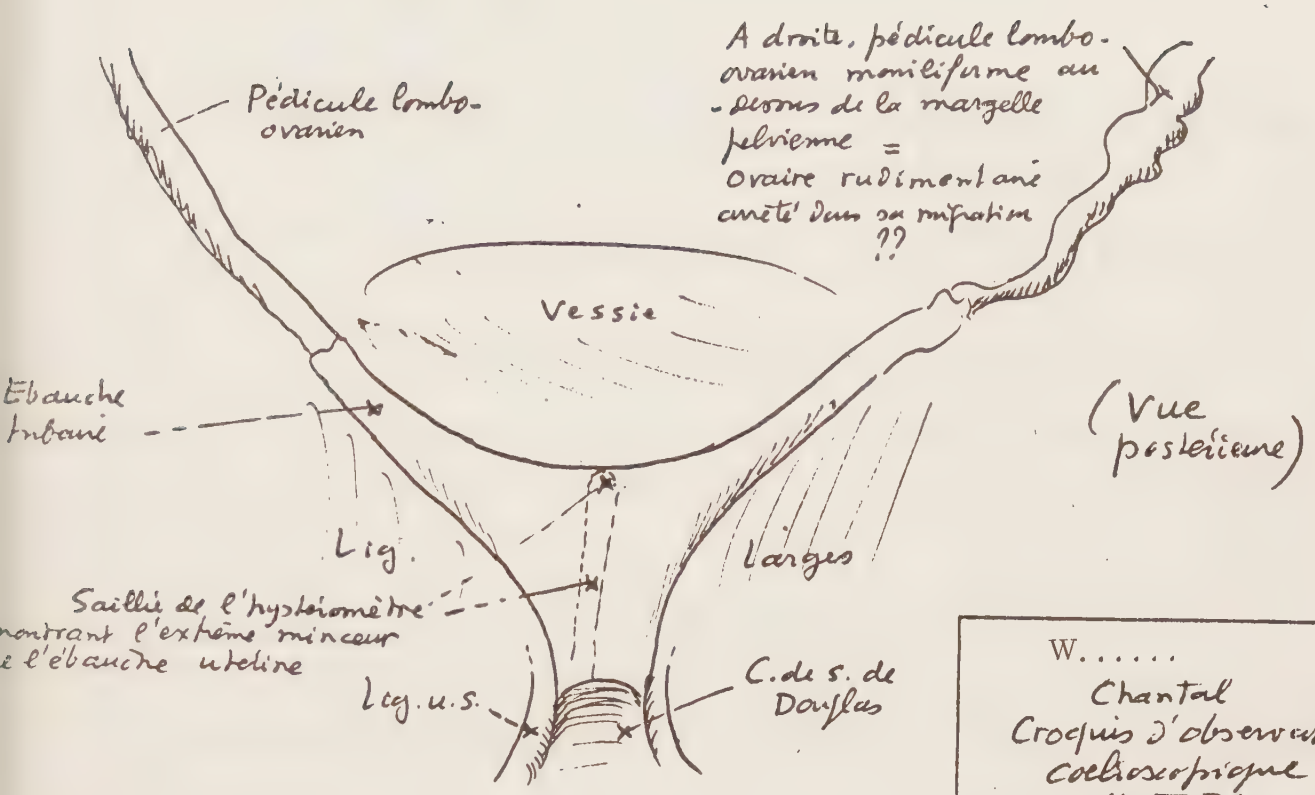
ESSAI THERAPEUTIQUE

Le traitement envisagé consiste en une thérapeutique substitutive permattant peut-être dans une certaine mesure de compenser l'insuffisance de développement des seins et des organes génitaux.Un traitement prolongé de doses physiologiques d'hormones sexuelles régularise le lobe antérieur de l'hypophyse et diminue ainsi la quantité excessive d'hormones gonado--tropes due à la défaillance de la glande génitale.Lors des atteintes gonadiques aussi importantes , seules les greffes ovariennes pourraient dans un lointain avenir éventuellement pallier la stérilité définitive de ces sujets . Seul un traitement substitutif est actuellement possible: oestrogènes et progestérone peuvent ainsi donner des règles et peut-être entrainer un développement des caractères sexuels secondaires .

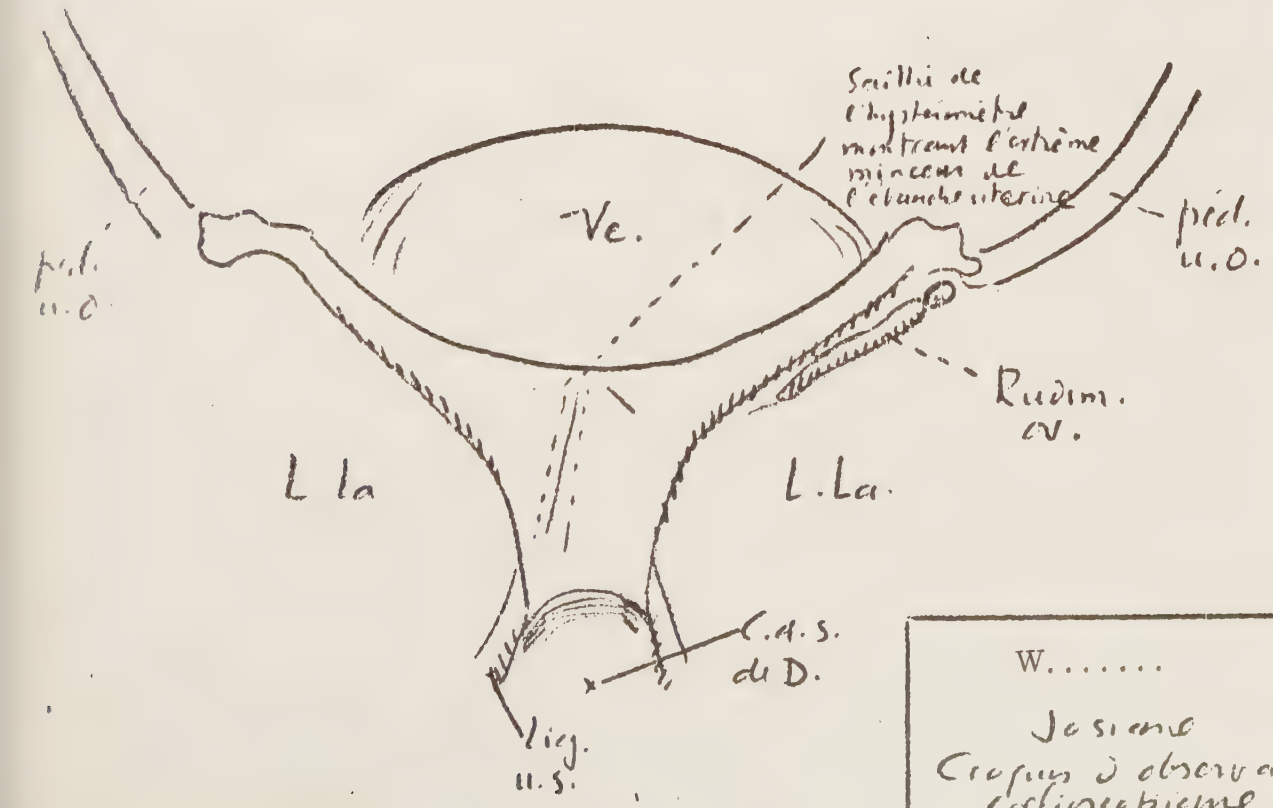
Après avoir eu recours à plusieurs traitements espacés par de l'éthinyl-oestradiol à raison de 50 à I00 µg par jour par voie orale durant 2I jours afin d'assurer une imprégnation oestrogénique , et devant le désir de pertes menstruelles exprimé par les deux malades , nous envisageons d'avoir recours à un apport cyclique :

une injection de I0 mg de Valérianate d'oestradiol toutes les deux semaines avec une fois sur deux 250 mg de caproate d'hydroxy-progestérone .

Dans le meilleur des cas , on pourra éventuellement assister au bout d'un certain temps à la venue de pertes de sang simili--menstruelles .



W.....
Chantal
Croquis d'observation
Coelioscopique
15.II-75

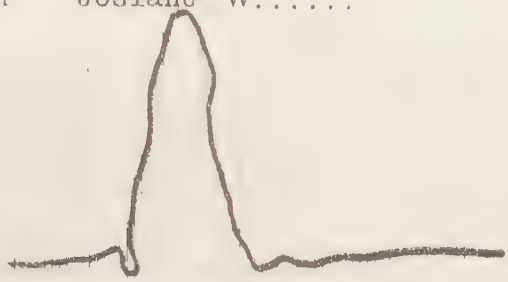


W.....
Josiane
Croquis d'observation
Coelioscopique
17 II - 75

Réflexogramme achilléen
de Mlle Chantal W.....

300 msec
(Résultat normal)

Réflexogramme achilléen
de Mlle Josiane W.....



270 msec
(Résultat normal)

L'idée d'utiliser la mesure de la durée du réflexe achilléen pour le diagnostic des maladies thyroïdiennes est assez récente . L'enregistrement se fait au moyen d'un noyau de fer doux appliqué sur le tendon et un électro-aimant relié à un appareil du type électrocardiographe .

Normalement la durée totale du réflexe est comprise entre 240 et 370 milli-sec

Dans les hypothyroïdies la durée totale du réflexe dépasse 370 milli-sec

Dans les hyperthyroidies la durée totale du réflexe est inférieure à 240 milli-sec

En conclusion l'enregistrement graphique du réflexe achilléen et la mesure de la durée de l'onde de contraction effectués chez les deux soeurs W..... ne révèlent pas d'anomalie .

DISCUSSION

Avant d'aborder la discussion nous pensons qu'il est utile de développer le chapitre peu connu des atteintes gonadiques . Tout d'abord nous pouvons classer à part le syndrome du testicule féminisant qui représente une forme extrême du pseudo-hermaphro - - disme mâle dans laquelle la réversion du phénotype sexuel a été portée à son point extrême . Les observations et le perfection- -nement croissant des investigations permettent ainsi d'étendre ces atteintes en une chaîne ininterrompue

- -depuis la destruction de la gonade au stade d'indifféren- ciation (agénésie ou dysgénésie gonadique)
- en passant par des formes incomplètes de développement ovarien où l'atteinte se fait au stade différencié (agénésie ovarienne)
- et en rejoignant les hypoplasies (toujours ovarienne ou testiculaire) où l'atteinte s'effectue après la différenciation gonadique .

Dans les dysgénésies gonadiques une aberration chromosomique à type d'anomalie gonosomique est à l'origine des troubles .

Les agénésies gonadiques XX et XY (avec phénotype féminin dans les 2 cas puisqu'il y a eu destruction au stade indifférencié; c'est en somme la transposition humaine des expériences de castration donnant un phénotype féminin quel que soit le sexe chromosomique)

présentent des gonades réduites à des bandelettes fibreuses faites de tissu indifférencié et donnent un tableau clinique voisin de celui des dysgénésies de taille normale . D'ailleurs les auteurs anglo-saxons ont réuni ces deux variétés sous la dénomination " pure gonadal dysgenesis " mais ici l'origine est due non à une anomalie gonosomique mais :

- soit à une agression gonadique de nature indéterminée (virus.. toxique..) mais un tel mécanisme rend alors très difficilement compte des atteintes familiales
- soit à la possibilité d'un facteur génétique .

L'existence de formes familiales semble justifier cette dernière hypothèse , d'autant plus que certains facteurs sont très vraisemblablement encore impossibles à déterminer en cytogéné - - tique . Simpson et German (1970) croient à une détermination génique et distinguent :

-l'atteinte gonadique à caryotype féminin normal qui se transmettrait selon le type autosomique récessif ,
- et l'atteinte gonadique à caryotype masculin normal qui se transmettrait selon le type récessif lié au sexe .

La morphogénèse et le fonctionnement normal de l'organisme sont le résultat de l'action harmonieuse de tous les systèmes enzymatiques liés à une structure chromosomique cellulaire non perturbée . L'altération ou l'absence d'un système enzymatique crée alors une pathologie de l'organisme . Devant une dysgénésie gonadique vraie à caryotype XX se pose le problème d'une maladie génique autosomique récessive ; il paraitrait alors

intéressant d'effectuer une recherche des précurseurs hormo - - naux afin de constater un éventuel blocage au niveau d'une chaîne métabolique donnée .

L'absence de développement des caractères sexuels secondaires chez Chantal et Josiane W ..... qui présentent une aménorrhée primaire , oriente le diagnostic étiologique vers quatre possibilités , à savoir :

- retard pubertaire simple (hypothèse peu vraisemblable étant donné l'âge de l'aînée)
- atteinte diencéphalo-hypophysaire
- inhibition des sécrétions ovariennes par effet de freinage exercé sur les gonadotrophines par un excès de sécrétion androgène
- atteinte gonadique .

Les taux élevés des gonadotrophines urinaires totales (G.U.T.) de 50,4 U I /24h chez Chantal et de 53 U I /24h chez Josiane permettent d'éliminer un retard pubertaire ou une atteinte diencéphalo-hypophysaire . L'absence de signes de virilisation (hirsutisme...hypertrophie du clitoris ...) et des taux de cétostéroïdes urinaires non élevés (4,5 mg / 24 h pour Chantal et 5,5 mg /24h pour Josiane) nous conduisent à retenir l'atteinte gonadique comme diagnostic le plus vraisemblable . Ce que confirment d'ailleurs les autres éléments observés . Le diagnostic de testicule féminisant est facilement écarté , l'examen n'ayant mis en évidence ni de gonades à caractère testiculaire ni un caryotype masculin normal .

Le problème se pose alors de connaitre , parmi les nombreux éléments anatomo-cliniques et biologiques dont nous disposons , ceux qui permettront de comprendre le mécanisme en cause et aussi de préciser le type d'atteinte gonadique . L'infantilisme staturo-pondéral et génital de Chantal et Josiane (respectivement I,58 m et I,46 m) , l'état rudimentaire des ovaires et le taux élévé des gonadotrophines peuvent alors en imposer pour un syndrome de Turner . Cependant l'absence des malformations caracté - - ristiques aux turnériens (cou palmé.. thorax en entonnoir.. anomalies rénales ..) et vérifiée par des examens complémentai- - res en particulier radiologiques (U I V ..) permet d'écarter cette dysgénésie . L'étude du sexe chromatinien avec un test de Barr positif et l'absence d'anomalie gonosomique en structure et en nombre d'après deux études cytogénétiques effectuées le confirment par ailleurs . Mais il faut cependant noter la faible positivité du test de Barr . Seulement 2% de cellules chez l'une et I5 % chez l'autre contiennent un corpuscule de Barr , alors que la normale chez une femme varie de 20 à 60 % . Cette constatation associée à l'absence de malformations , à un impubérisme avec petite taille et une gonadotrophinurie élevée peut faire penser à un syndrome de Turner avec iso-chromosomes X , et il s'agit alors d'une mosaïque de type XO / XisoX où le pourcentage des noyaux cellulaires présentant sur les frottis buccaux le corpuscule de Barr est d'autant plus faible qu'il y a plus de cellules XO .

Une mosaïque d'un autre type où seule la population XX serait apparue peut sembler plausible . En faveur de cette hypothèse évoquons le fait que le mosaïcisme est souvent très difficile à mettre en évidence et nécessite l'examen de plusieurs tissus (peau , sang , aponévrose , tissu gonadique ..) .On ne peut donc exclure la possibilité d'une mosaïque passée inaperçue malgré une étude cytogénétique très sévère .

Mais il faut rappeler qu'une anomalie autosomique peut ne pas être décelée en cytogénétique .

Ainsi la notion de l'atteinte familiale au cours des agénésies XX (étayée par les observations familiales à caryotypes XX féminin normal et les remarques des auteurs) et la recherche cytogénétique répétée (avec entre autres l'utilisation de la technique dite de " dénaturation ménagée) nous orientent vers le diagnostic suivant : agénésie gonadique vraie par atteinte autosomique récessive.

L'existence de formations tumorales des gonades rudimentaires au cours de telles agénésies à caryotype féminin normal XX n'a pas été décelée , du moins à notre connais-sance . De plus si nous avons pratiqué chez l'une la biopsie de l'ovaire rudimentaire droit qui a montré une gonade fibreuse et conjonctive sans follicules , nous n'avons d'une part ni pratiqué de biopsie de l'autre côté chez elle ni aucune biopsie chez sa soeur en raison du risque et de l'ébauche très rudimentaire des reliquats ovariens .

Ainsi nous n'avons pas éliminé d'une manière formelle un développement tumoral même minime . Rappelons les observations de développement tumorale au cours d'une aplasie gonadique bilatérale ou d'une dysgénésie gonadique testiculaire unilatérale , mais où le caryotype montre souvent la présence d'un chromosome Y éventuellement associé à diverses mosaïques . Le problème d'une inter - - vention chirurgicale peut éventuellement alors se poser , ou tout au moins celui d'une surveillance .

Le domaine de la recherche des facteurs géné- - tiques comme cause de malformations ne doit pas faire oublier le rôle de facteurs externes sur lesquels on peut agir . Parmi ceux-ci citons : les facteurs nutri- -tionnels (déficiences vitaminiques par exemple) les facteurs chimiques (androgènes .. antimitotiques) les facteurs physiques (Rayons X et autres radiations) les facteurs infectieux (rubéole) . L'on peut alors concevoir une agression gonadique par un mécanisme encore non précisé ou un facteur externe dû à la mère . Mais comment justifier une atteinte inconstante des membres d'une même famille et les formes familiales observées ?

Nous en arrivons alors au terme de cette étude à souligner l'intérêt de la recherche de l'anomalie de précurseurs hormonaux en tant que manifestation de l'anomalie génétique , et à parler du terrain ethnique particulier des patients atteints de ces anomalies .

Il est dans cette optique concevable d'imaginer un degré de consanguinité , expliquant la tare récessive autosomique , des parents issus d'un même creuset ethnique même s'ils ont la certitude de n'être pas consanguins .

Il est intéressant de préciser l'origine tsigane d' Europe Centrale de la famille W .... .

CONCLUSION

Les deux observations que nous présentons ici décrivent un cas familial d'aménorrhée primaire .Les parents ne présentent aucun degré de consanguinité .Une étude attentive du caryotype n'a pas détecté de mosaiques , et donne un caryotype féminin normal X X .Les deux soeurs ont un développement mental satisfaisant et présentent toutes les deux un infantilisme staturo-pondéral et génital . Elles ne présentent pas de dysmorphie caractéristi-que au sundrome de Turner .L'étude biologique montre une augmentation des gonadotrophines urinaires , une absence d'acti-vité lutéale et oestrogénique significative , une absence de réponse significative à l'épreuve dynamique et des valeurs sensiblements normales des I7 Cétostéroïdes et des I7 Hydroxy-corticostéroïdes .La coelioscopie montre une non différenciation de l'appareil génital interne avec seulement une disposition en Y des canaux de Muller .Les ébauches gonadiques sont extrêmement réduites et la biopsie effectuée chez l'une a montré une corticale fibreuse et une absence de follicules primordiaux .

Au terme de la discussion nous avons conclu à l'explication la plus plausible , à savoir : agénésie gonadique vraie par atteinte autosomique récessive . Nous pensons intéressant de signaler ici l'existence dans la littérature de quelques cas semblables d'atteinte ovarienne primitive et familiale à caryotype féminin normal XX .Nous donnons d'ailleurs les références détaillées dans la bibliographie des observations que nous avons trouvées dans diverses publications .

Dans un domaine aussi vaste que celui des atteintes ovariennes primitives il est difficile d'intégrer et de définir un cas particulier et cela pour deux raisons : tout d'abord parceque le bilan nécessaire est impossible bien souvent à effectuer et ensuite parceque le diagnostic éventuel est fonction du cadre précis des données et des définitions des auteurs auxquels on se réfère .Nous pouvons rappeler à ce propos l'observation d'un cas d'hypotrophie ovarienne chez une jeune femme avec caryotype normal (Cf références dans bibliographie) .

Ainsi notre bilan aussi complet soit-il , d'une part ne nous a pas permis d'éliminer formellement une mosaique et d'autre part ne nous a pas permis de connaitre la nature exacte de toutes les ébauches gonadiques . Il n'en reste pas moins que nos deux obser--vations présentent deux cas de stérilité définitive où seule une thérapeutique cyclique , si insuffisante soit-elle , est envisageable actuellement . Nous en arrivons alors à souligner l'intérêt , avant de porter un diagnostic de stérilité définitive , d'effectuer un bilan complet qui seul pourra permettre d'écarter une étiologie curable .En ce qui concerne ces cas extrêmes seule la greffe pourrait dans un avenir lointain y remédier .

Vu , le Président de thèse

Mr le Professeur MORIN

Vu , le doyen de la faculté

Lariboisière-Saint-Louis

Mr le Professeur FOURNIER

Vu et permis d'imprimer

le Recteur de l'académie de Paris

R . MALLET .

BIBLIOGRAPHIE ET REFERENCES

I - BALLESTER , GREENBLATT , BYRD
Familial gonadal dysgenesis
Medical college of Georgia ; Amer . J . Obstet . Gynec
August I5 I970

II - BERGER, BINOUX , CHASSAN , LEJEUNE
Dysgénésie gonadique pure familiale
Annales d'endocrino Paris I972
tome 33 N°I pp 35 à 40

III- BLANC , PIANA , SERMENT
Classification des hypogonadismes primitifs
Rev franç de gynécologie I969
64 , 7.- 8 , 373 - 384

IV - BOCZKOWSKI
Pure gonadal dysgenesis and ovarian hypoplasia
in sisters
Amer . J . Obstet . Gynec
February I5 I970 Volume I06 Nomber 4

V - BUKIET
Les maladies par anomalies chromosomiques
Concours Médical 85 - I4 Avril I963

VI - CHRISTAKOS ,SIMPSON , YOUNGER , CHRISTIAN

Gonadal dysgenesis as an autosomal recessive condition

Amer . J . Obstet . & Gynec

I04 August I I969

VII - DARGENT

Dysgénésies , hypoplasies et dystrophies ovariennes

Cahiers médicaux de Lyon

49 , 8 Février I973

VIII - DECOURT

Syndrome de Turner avec iso-chromosomes X

Consultation d'endocrinologie

Vie médicale 6 Février I970 2

IX - DONCIEUX et J.M. PELISSE

Conduite à tenir devant un nodule thyroïdien

Suppl vie médicale

Février I970

X - EDITIONS A G E M P 40 rue Pascal Paris

* C P E M embryologie I966

* Ière année cours d'embryologie I967

XI - EMPREINTES digitales , paumes des
mains et chromosomes
Concours médical
86 - 52 Décembre I964

XII - ENDOCRINOLOGIE infantile : principaux
problèmes diagnostiques et thérapeutiques
Concours Médical
Suppl au N° 22 Juin I967

XIII - ENGELMANN , MORIN , ROBBE
A propos d'un cas d'hypotrophie ovarienne
chez une jeune femme avec caryotype normal
Société nationale de gynécologie et d'obstétrique
de France
Groupement régional de Paris -Réunion du 7/I2/70
Extrait du bulletin de la Fédération des
Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique
I97I Tome 23 N° 2 pp I47 - I48
Masson et Cie

XIV - GILSON , KNAB
Primary amenorrhea : a simplified approach
to diagnosis
Amer . J . Obstet . & Gynec
October I I973

XV - GROUCHY (de)

* Les caryotypes sans chromosome Y

Pathologie Biologie Volume II N° 2I

pp II47 - II52 Novembre I963

* Techniques nouvelles d'étude du caryotype humain

Tome I techniques et nomenclature

Concours Médical 95 - 45 I0/II/73

XVI - GUINET

* Diagnostic d'une aménorrhée primaire

Rev Lyonnaise de Médecine

Décembre I968

* Les Dysgénésies gonadiques 46 XY

Rev Lyonnaise de Médecine

Octobre I970 I9 (609-2I)

* En collaboration avec DARSY,TOURNIAIRE , LAURENT , POUSSET

Les manifestations endocriniennes à distance au cours des dysgénésies gonadiques

Rev Franç Endocrino Clin

Mars - Avril I973 I4 (20I- 27)

* En collaboration avec EYRAND

Les dysgénésies gonadiques avec gonocytome

Rev Lyonnaise de Médecine

Décembre I968

* En collaboration avec LAURENT , ROBERT

Corrélations anatomo-cliniques et cyto-
-génétiques dans les dysgénésies gonadiques

Rev Lyonnaise de Médecine

Décembre I968

* En collaboration avec TOURNIAIRE,ROBERT,POUSSET

Dysgénésie gonadique et thyréopathies

Rev Lyonnaise de Médecine

Juillet - Aout I969 I8 (437 - 53)

XVII - HENRION

Contribution de la coelioscopie à l'étude
des anovulations

Vie Médicale

Janvier I970

XVIII - HOWARD , SCULLY , NEER , KLIMAN

Pure gonadal dysgenesis with progressive hirsutism

The New England Journal of Medicine

April I6 I970 (88I - 5)

Number I6 Volume 282

XIX - HYPERTHYROIDIES (les)

Les arbitres du diagnostic (Laboratoire Roussel)

XX - LEGRAND , RENIER

* Physiologie de la différenciation sexuelle

Suppl vie médicale

Septembre I97I

* Physiologie de la menstruation

Suppl vie médicale

Avril I97I

XXI - MALKOVA , MOTLIK , STARKA , KOBILKOVA

Gonadal dysgenesis and ovarian hypoplasia 46 XX

Humangenetik I974 23 ; 205 ; 2II

XXII - MAUVAIS-JARVIS

Contrôle hypothalamo-hypophysaire de l'ovulation

Vie Médicale Janvier I970

XXIII - MODIGLIANI

Endocrinologie

Sémiologie Médicale M^{d} DIONNET

XXIV - MORIN

Obstétrique gynécologie Tome I et 2

Faculté de médecine de Paris Lariboisière-Saint-Louis

XXV - POLONOWSKI

Biochimie médicale Fascicule 2

Masson et Cie I967

XXVI - RETARDS pubertaires

Les arbitres du diagnostic (Laboratoire Roussel)

XXVII - SOHVAL

The Syndrome of Pure Gonadal Dysgenesis

Amer.J. of Medicine Volume 38 April I965

XXVIII - SOLET , VERNES ,GROUCHY, MUSSET , PELISSIER

A propos d'un cas de gonadoblastome 46 XX

Annales d'endocrino Paris I970

Tome 3I N°5 pp 927 - 938

XXIX - SURVEILLANCE hormonale de la gestation

Laboratoire Chantereau

XXX - TOURRIS (de) , HENRION

Abrégé de gynécologie et d'obstétrique

Masson et Cie I972

XXXI - TUCHMANN et DUPLESSIE

Embryologie Fascicule 2 I966 par SOLERE ET HAEGEL

XXXII - UFER JOACHIM

Hormonothérapie en gynécologie

Principes et application pratique (4ème Edition)

XXXIII - VAGUE , SERMENT , BLANC

Les hypoplasies ovariennes , leur situation nosographique

Journées endocrinologiques de la Pitié

Actual . endocrin . 9 : I27 - I35

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole , de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate , je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine .Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail .

Admis dans l'intérieur des maisons , mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés , et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime .

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres , je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères .

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque !